

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1898-1899. — N° 28

DES INJECTIONS

DE

Sérum de la Veine rénale

DANS LE

TRAITEMENT DE L'URÉMIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 15 Décembre 1898

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Albert LE GUELINEL DE LIGNEROLLES

ELÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à La Rochelle, le 30 mai 1875



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}

Ancienne Maison A. WALTENER

14, rue Bellecordière, 14

—
1898

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1898-1899. — N° 28

DES INJECTIONS

DE

Sérum de la Veine rénale

DANS LE

TRAITEMENT DE L'URÉMIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 15 Décembre 1898

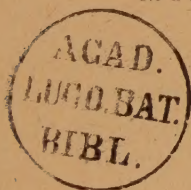
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Albert LE GUELINEL DE LIGNEROLLES

ELÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à La Rochelle, le 30 mai 1875



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}

Ancienne Maison A. WALTENER

14, rue Bellecordière, 14

—
1898

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET DOYEN.
LACASSAGNE. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU, BERNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	}	OLLIER.
Clinique ophtalmologique		PONCET.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques.	}	FOCHIER.
Clinique des Maladies mentales		GAYET.
Physique médicale.	}	GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique		PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie	}	MONOYER.
Matière médicale et Botanique		HUGOUNENQ.
Zoologie et Anatomie comparée	}	CAZENEUVE.
Anatomie		FLORENCE.
Anatomie générale et Histologie.	}	LORTET.
Physiologie		TESTUT.
Pathologie interne.	}	RENAUT.
Pathologie externe.		MORAT.
Pathologie et Thérapeutique générales.	}	TEISSIER.
Anatomie pathologique.		AUGAGNEUR.
Médecine opératoire.	}	MAYET.
Médecine expérimentale et comparée		TRIPIER.
Médecine légale	}	POLLOSSON (M.).
Hygiène		ARLOING.
Thérapeutique	}	LACASSAGNE.
Pharmacie.		BARD.
		SOUPLIER.
		CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes M. LAROYENNE

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Cliniques des Maladies des Enfants	MM. WEILL,	agrégé.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.	LANNOIS.	—
Accouchements.	POLLOSSON.	(A.) —
Botanique.	BEAUVISAGE,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE.	ROLLET.	DURAND.	PAVIOT.
CONDAMIN.	ROUX.	DOYON.	NOVÉ-JOSSERAND.
COURMONT.	COLLET.	BARRAL.	BERARD.
DEVIC.	BOYER.	MOREAU.	BORDIER.
POLLOSSON (A.)	VALLAS.	PIC.	SAMBUC.
ROCHET.	SIRAUD.		

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. SOULIER, Président ; M. MAYET, Assesseur ;
MM. DURAND et PIC, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A tous ceux qui, pendant nos trois années d'Ecole, nous ont donné des marques de sympathie, nous ont encouragé de leurs conseils, il nous est agréable aujourd'hui d'apporter le témoignage de notre reconnaissance.

M. le professeur Teissier a bien voulu nous inspirer le sujet de ce travail ; ses savantes leçons nous ont instruit au lit du malade ; son extrême affabilité nous a rendu la tâche bien facile. Qu'il veuille bien recevoir l'assurance de notre sincère gratitude.

M. le professeur Soulier a mis gracieusement à notre disposition les ressources du Laboratoire de thérapeutique de la Faculté de Médecine de Lyon. Il accepte aujourd'hui la présidence de cette thèse ; nous sommes très sensible à ce grand honneur.

C'est sous la direction de M. le docteur Guinard, chef des travaux de thérapeutique, que nous avons entrepris la récolte de notre sérum et les dosages de toxicité sanguine. M. le docteur Frenkel, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Toulouse, a voulu partager avec nous la charge de toutes les analyses chimiques et biolo-

giques. Ces deux maîtres ont dirigé nos recherches avec une grande habileté expérimentale ; ils ont su aussi, par leur cordiale affection, s'attacher notre inaltérable reconnaissance.

M. le docteur Jacquet a tenu enfin à participer à notre travail en nous prêtant ses appareils, en préparant pour nous un extrait de suc rénal de chèvre avec une bonne grâce dont nous lui sommes fort obligé.

M. le médecin-principal Pierrot, M. le médecin-major Mazellier nous ont prodigué leurs soins et leur sympathie aux jours de deuil et de maladie ; ce sont des dettes que nous ne saurions oublier.

Nos chefs de l'Hôpital militaire Desgenettes, MM. les médecins-majors Rioblanç, Ferrier et Boisson, ont été nos premiers maîtres ; c'est à eux que nous devons toutes nos connaissances actuelles par la méthode clinique qu'ils nous ont enseignée.

Enfin nous avons trouvé parmi nos camarades militaires et civils quelques sincères amitiés : elles ont charmé nos heures de liberté ; leur sympathie nous a soutenu aux jours d'épreuve.

C'est, malgré les regrets de la séparation prochaine, l'impression la plus agréable, la plus durable aussi que nous emportons de ces trois années d'Ecole. De tout cœur, nous les en remercions.

INTRODUCTION

L'organisme est, même à l'état normal (1), un laboratoire de poisons, déversés par les cellules de tous les organes dans le sang, qui les entraîne et reste constamment toxique. Cette toxicité ne varie pourtant, malgré cet apport incessant de réserves, que dans des limites assez étroites ; il faut, en moyenne, pour tuer un animal sain, par kilogr. 17 cc. du sérum sanguin d'un individu normal, et celui-ci succomberait si son sang contenait seulement le double de ses matériaux toxiques.

Comment l'homme échappe-t-il donc à cette « continuelle menace d'empoisonnement ? » C'est, répond Bouchard, qu'il élimine sans cesse une petite quantité de ces poisons, par les émonctoires et surtout par les reins ; l'urine entraîne à tout moment des matières dont la présence dans le sang arrêterait la vie des cellules. Mais l'intoxication se produira si, l'apport continuant, l'élimination

(1) BOUCHARD. — Leçons sur les auto-intoxications. Paris, 1887.

(2) DUMAREST. — Thèse de Lyon, 1897.

des poisons est entravée : les phénomènes urémiques éclateront avec toute leur gravité, souvent mortelle.

Une telle explication ne saurait suffire aujourd'hui ; car elle ne rend pas compte de tous les faits. L'urémie est « un empoisonnement mixte et de causes multiples ; » elle n'est pas produite seulement par la rétention dans le sang des substances toxiques de l'urine. Il existe, en effet, des cas, cités par Brown-Séquard et par de nombreux cliniciens à sa suite (1) où l'anurie s'observe complète et parfois prolongée, sans produire l'intoxication attendue. Un calcul obstrue les voies urinaires, au point d'arrêter totalement l'écoulement de l'urine, et pourtant l'intégrité de toutes les grandes fonctions de l'organisme n'est pas troublée, pendant plusieurs jours et même quatre semaines (2).

Au contraire, l'urémie apparaît toujours, après la néphrectomie, chez les animaux auxquels on enlève les deux reins.

C'est que le rein est un organe de défense en même temps qu'un filtre dépurateur ; il a, comme les autres glandes, une sécrétion interne antitoxique, dont l'action ne saurait plus être niée ; il exerce puissamment son rôle protecteur en neutra-

(1) BROWN-SEQUARD. — *Archives de physiologie* (octobre 1893), p. 779-786.

(2) MERKLEN (Thèse de). — *Etude sur l'anurie*. Paris 1881 (sur 93 cas d'anurie, 19 urémies seulement dont 3 n'éclatèrent qu'après le retour des urines).

FOWLER. — *Medical Record New-York* (13 mai 1893), p. 600.

lisant les substances nuisibles qu'il ne peut éliminer. S'il faiblit, s'il devient insuffisant, c'est alors qu'éclate l'urémie.

Comment y remédier, sinon en fournissant à l'organisme ce qu'il a perdu, la substance même de son rein, ou, mieux encore, les éléments qu'il produit et déverse dans le sang ? L'existence de cette sécrétion n'est pas une simple hypothèse ; de nombreuses expériences, des faits cliniques précis sont venus prouver son importance.

Brown-Séguard exposa, le premier, ses travaux devant l'Académie des Sciences (comptes rendus 1892) ; il injectait à des animaux (6 cobayes, 4 lapins), auxquels il avait pratiqué une néphrectomie double et qu'il avait ainsi rendus urémiques, les sucs organiques extraits de reins d'animaux sains ; les cobayes, les lapins ainsi traités vivaient plus longtemps que les témoins dont les accidents urémiques apparaissaient plus tôt.

Meyer (1), professeur à la Faculté de Nancy, reprit méthodiquement ces expériences ; il rendit urémiques des chiens, auxquels il avait enlevé les deux reins, en leur injectant du sang d'animaux en état d'urémie, tandis que des chiens non mutilés recevaient sans aucun trouble un semblable traitement.

Enfin (2) il observa, avec un plein succès, l'action

(1) MEYER. — Travaux du laboratoire de physiologie de la Faculté de Toulouse. *Archives de physiologie*, janvier 1894.

(2) BROWN-SEQUARD (*loc. cit.*). — Communiqué à la Soc. de Biologie (1^{er} juillet 1893).

BROWN-SEQUARD et D'ARSONVAL. — Comptes rendus de l'Ac. des Sc., 1892.

thérapeutique des injections de suc rénal, de sang normal, de sang de la veine rénale surtout, sur la respiration urémique de chiens néphrectomisés, dont il enregistra le tracé pneumographique. Nous reprendrons, dans un des chapitres suivants, ces expériences qui méritent une analyse détaillée.

Depuis lors, des tentatives nombreuses furent faites dans le domaine de la clinique, par Dieulafoy (1), puis par Teissier et Frenkel (2), qui inspirèrent la thèse de Jacquet (3) ; par les injections de néphrine (extrait de rein), ces auteurs obtinrent une amélioration notable dans l'état de malades atteints de néphrites ; ils apportèrent, par leurs analyses chimiques et biologiques des urines, par la recherche de la toxicité urinaire, des renseignements précieux pour l'étude de cette question.

Dans la littérature étrangère, citons enfin Donovan (4) et Chipperowitch (5), qui furent aussi satisfaits de ce traitement ; Gonin (6), à Lyon, obtint également, par ces injections, la disparition de phénomènes urémiques très graves.

Le récent Congrès de Médecine, tenu à Mont-

(1) DIEULAFOY. — Société médicale des Hôpitaux (14 oc. 1892), p. 1400.

(2) TEISSIER et FRENKEL. — *Archives de physiologie* (janv. 1898). Communication à la Société des Sciences Médicales de Lyon (1894).

(3) JACQUET. — Thèse, Lyon, 1897.

(4) DONOVAN. — *British Med. Journal*, 1895.

(5) CHIPPEROWITCH (de St-Petersbourg). — *Gazette de Botkine* (n^o 41 à 45), 1896.

(6) GONIN. — *Lyon Médical*, novembre 1894.

pellier, en étudiant spécialement dans sa séance du 14 avril 1898, les nouvelles méthodes de l'opothérapie, a montré l'intérêt que présente la médication organique et les brillants résultats qu'on est en droit d'en attendre.

On employa jusqu'à ce jour des extraits d'organes obtenus par macération dans la glycérine, stérilisés ensuite dans un filtre et conservés en tubes scellés après dilution. Mais Brown-Séquard s'est posé cette question (1), à laquelle les physiologistes se sont chargés de répondre : « *Ne vaudrait-il pas mieux employer du sang veineux des parties diverses de l'organisme que du suc extrait de ces parties ?* » « *Le sang veineux qui sort d'un organe contient, en effet, les principes de la sécrétion interne spéciale à cet organe* ». La glycérine dans laquelle macère un fragment de rein n'entraînera-t-elle pas, avec les substances utiles qu'il est chargé de répandre dans la circulation, des produits de déchet mis en réserve pour être transformés et éliminés dans la suite ? Ne vaut-il pas mieux surprendre la nature, sans la troubler, dans son œuvre, en recueillant à sa sortie de l'organe le sang chargé de la sécrétion interne ?

C'est cette conception qui avait déjà guidé Meyer, en 1893, lors de ses expériences sur la respiration périodique de Cheyne-Stokes ; c'est elle qu'a poursuivie, en Roumanie, le distingué professeur Vitzou (2), directeur de l'Institut de physiologie, à

(1) Cf. BRA. — Thérapeutique des tissus, 1895, page 26.

(2) Prof. AL. VITZOU. — La sécrétion interne des reins, démon-

Bucarest, dans une série d'expériences destinées à prouver la sécrétion interne des reins, par les effets des injections de sang veineux rénal défibriné, sur des chiens rendus urémiques par une double néphrectomie. Nous analyserons, dans la suite, les cas de survies remarquables et prolongées qu'il obtint par ce traitement, comparativement avec des animaux néphrectomisés qui ne reçurent pas d'injections.

Il ne restait plus, dès lors, qu'à appliquer ces faits au domaine de la clinique, à la thérapeutique humaine; les travaux antérieurs sur la sérothérapie ayant prouvé qu'on pouvait impunément injecter, dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un malade d'assez fortes doses de sérum sanguin d'un animal sain et particulièrement de certaines espèces, il devenait très simple de suppléer à l'insuffisance d'un rein malade par la sécrétion interne rénale, empruntée à un autre organisme, en un mot par des injections de sérum de la veine rénale.

En Roumanie, le Dr Turbure (1), médecin chef de l'hôpital Pantelimon, l'a tenté en 1896; il a bien voulu nous confier le résultat de ses recherches, nettement concluantes en faveur de ce traitement.

En France, l'honneur devait en être réservé à

trée par les effets des injections de sang veineux rénal défibriné (Bibliothèque internationale de l'Alliance scientifique universelle), Bucarest, 1895.

(1) Dr E. TURBURE. — Accès urémiques traités par le sang de veine rénale défibriné. — *Spitalul* (l'Hôpital), n° 25, 15-31 déc 1896, Bucarest.

notre maître, M. le professeur Teissier. Ses travaux, en collaboration de M. le professeur agrégé Frenkel, ceux de son élève, M. le Dr Jacquet, l'avaient persuadé que l'on pouvait utiliser la sécrétion interne du rein contre les graves accidents de l'urémie et contre l'albuminurie (1). L'extrait de suc rénal (néphrine) améliorait les néphrites ; n'était-il pas logique d'entreprendre également contre l'insuffisance rénale des injections de sérum chargé de cette sécrétion interne ?

C'est ce sujet qu'il nous confia pour notre thèse inaugurale ; ses collaborateurs, M. le Dr Guinard, professeur à l'Ecole vétérinaire de Lyon ; M. le Dr Frenkel, professeur agrégé de la Faculté de médecine de Toulouse, furent pour nous des guides précieux et dévoués.

Nous classerons ainsi l'exposé de nos recherches :

CHAPITRE PREMIER. — Preuves de la sécrétion interne du rein et de son rôle antitoxique par l'expérimentation.

CHAPITRE II. — Récolte et conservation du sérum de veine rénale. Dosage de sa toxicité.

CHAPITRE III. — Méthode d'examen pour l'observation des malades soumis au traitement. Analyses chimiques et biologiques. Toxicité urinaire.

CHAPITRE IV. — Observations.

CHAPITRE V. — Discussion des résultats obtenus par le traitement.

CONCLUSIONS.

◦ (1) TEISSIER. — *Province médicale*, 21 août 1894.

CHAPITRE. PREMIER

Preuves de la sécrétion interne du rein et de son rôle antitoxique par l'expérimentation.

Brown-Séquard fut amené à l'hypothèse d'une sécrétion rénale interne, neutralisant les déchets organiques, pour expliquer les cas d'anurie prolongée sans urémie. En collaboration avec d'Arsonval (1), il démontra expérimentalement son existence ; les lapins et les cobayes, dont les deux reins étaient enlevés, survivaient plus longtemps après une injection de suc dilué des reins d'animaux de même espèce ; les phénomènes urémiques étaient également retardés, comparativement aux animaux témoins qui n'avaient pas été traités. Mais la survie constatée par ces auteurs n'était que de courte durée (un quart, un tiers et une seule fois la moitié, en plus du temps de résistance des témoins). Nous verrons

(1) BROWN-SEQUARD et d'ARSONVAL. — *Loco citato*.

que les injections de sang veineux rénal ont donné des résultats bien plus concluants.

Meyer (1) prouve la sécrétion interne du rein, en étudiant un des symptômes de l'urémie : la respiration périodique de Cheyne-Stokes, sur le tracé pneumographique.

Dans une première série d'expériences, il injecte du sang de chiens urémiques. A un chien normal, saigné de 250 cc. pour recevoir une quantité égale de ce sang, il ne provoque jusqu'à sa mort aucun trouble urémique ; car il lui laisse la défense de ses reins intacts. Ceux-ci agissent peu comme organes d'excrétion, car on ne trouve presque pas d'urine dans la vessie. Au second, il pratique une double néphrectomie ; il le saigne de 225 cc. et lui injecte une égale dose de sang de chien urémique ; l'animal succombe en quelques heures après avoir présenté une dyspnée de plus en plus forte.

Les conditions étaient les mêmes, sauf la présence ou l'absence du rein ; il semble donc nécessaire pour combattre les phénomènes urémiques.

Meyer reprit une seconde série d'expériences, qui furent présentées par Brown-Séquard, à la Société de Biologie (1^{er} juillet 1893). Il étudiait, cette fois, par la même méthode, l'effet des injections de suc rénal, de sang normal, de sang veineux rénal sur la respiration urémique. Celle-ci obtenue par l'ablation des deux reins d'un gros chien, on lui injecte 40 cc. de

(1) MEYER. — Contribution à la pathogénie de l'urémie. *Archives de physiologie*, 1893, p. 760-765. — *Archives de physiologie* janv. 1894, p. 179-181.

liquide rénal dans le péritoine ; une demi-heure plus tard, la respiration a repris sa régularité normale. Le sang normal d'un animal sain, qui reçoit à tout moment celui du rein, doit être dans sa totalité un véritable « liquide rénal physiologique ». C'est en effet ce que prouve la seconde expérience; mais avant d'injecter 60 cc. de ce sang, à un chien de 8 kilogs, on prend la précaution de lui en soustraire, par une saignée, une égale proportion pour ne pas modifier le rythme respiratoire, par l'augmentation de la pression intra-vasculaire. Mais les effets, très nets, sont peu durables, car le sang a déjà épuisé dans son cours une partie de sa puissance antitoxique. Les résultats sont bien autrement persistants lorsqu'on injecte, avec les mêmes précautions, du sang de la veine rénale d'un animal sain au chien en état d'urémie expérimentale; on utilise en effet cet agent au moment où il est le plus actif, chargé de la totalité de la sécrétion interne du rein; il est en outre débarrassé « d'un certain nombre de produits de désassimilation qui abondent dans le tissu rénal ou qui ont été éliminés, dans l'urine, par l'acte de la sécrétion externe. »

Ce sont ces raisons qui ont déterminé le professeur Vitzou (1) à entreprendre de nouvelles expériences avec le sang veineux rénal défibriné d'animaux sains. Voici le compte-rendu de quelques-

(1) Nous remercions sincèrement M. le professeur Vitzou de l'obligeance avec laquelle il s'est empressé de nous fournir ces documents intéressants.

unes de ses observations, choisies, pour leur variété, parmi les nombreuses expériences qu'il a entreprises, avec des résultats semblables.

EXPÉRIENCES X et XI. — Le 16 décembre 1894, à 2 h. 1/2 après midi, on fait la néphrectomie double par la voie dorso-lombaire à deux lapins vigoureux et de même taille. L'un de ces animaux servira comme témoin; l'autre est destiné à recevoir, en injection sous-cutanée, le sang veineux rénal défibriné, pris chez des lapins ayant les deux reins intacts. Asepsie rigoureuse. Pas de suppuration.

Dix-sept heures après l'opération, les deux lapins sont gravement malades, les phénomènes urémiques se sont nettement déclarés.

L'un d'eux, celui qui sert de témoin, meurt une demi-heure après; le second, qui est également très souffrant, reçoit en injection sous-cutanée *trois* centimètres cubes de sang veineux rénal défibriné. Une demi-heure après l'injection, les phénomènes urémiques disparaissent, l'animal se tient tranquille, il est même gai.

Cet état se maintient toute la journée jusqu'au lendemain matin (18 décembre); puis l'animal commence à être malade.

Le 18 décembre, vers 11 heures du matin, on lui fait, dans la veine fémorale, une *seconde injection* de *trois* cent. cubes de sang veineux rénal défibriné, pris une demi-heure auparavant chez un lapin sain.

Après cette seconde injection, l'animal se remet de nouveau; les phénomènes urémiques disparaissent pour quelque temps et il peut manger la moitié d'une carotte.

Vers 5 h. 1/2 de l'après-midi (du même jour), on fait dans la veine fémorale une *troisième* injection du même liquide; la santé de l'animal se maintient toujours bonne, jusqu'à vers 10 heures du soir. A 11 heures du soir, il recommence à être malade et meurt dans la nuit vers 2 h. 1/2 du matin.

Ainsi ce lapin, qui a reçu en injection sous-cutanée et intraveineuse *neuf* centimètres cubes de sang veineux rénal défibriné, a vécu 60 heures après la

néphrectomie double, soit, après la première injection, 42 heures 1/2 de plus que le lapin témoin qui n'a pas eu d'injection.

EXPÉRIENCE XVII. — Le 18 décembre 1894, à 5 h. 1/2 de l'après-midi, lapin de 1,700 grammes. Néphrectomie double par la voie dorso-lombaire. Asepsie rigoureuse. Pas de suppuration.

24 heures après l'opération, l'animal commence à être malade; l'injection n'est faite qu'au bout de 38 heures, c'est-à-dire lorsque les phénomènes urémiques se sont fortement déclarés. En effet l'animal est pris d'une grande somnolence; il ne peut plus redresser la tête; il a des troubles de la vision, ses pupilles sont fortement dilatées. On lui fait alors une *injection* dans le péritoine de 7 cc. de sang veineux rénal défibriné, pris chez un lapin en bonne santé.

Une demi-heure après l'injection, les phénomènes urémiques, la somnolence caractéristique ont disparu, l'animal a repris sa vivacité et dresse la tête au moindre bruit.

Cet état dure pendant dix heures; mais, au bout de ce temps, l'animal redevient inquiet, il semble ne pouvoir trouver dans sa cage un endroit pour se reposer de son mal grandissant.

Le soir, à 5 heures, on fait une seconde injection de 5 cc. du même liquide et l'animal se remet de nouveau.

On le garde en observation jusqu'à 1 heure 1/2 du matin, sans qu'il donne aucune preuve d'inquiétude pendant tout ce long intervalle. Le lendemain, 21 décembre, vers 8 heures du matin, c'est-à-dire 62 heures après l'opération, l'animal est presque à l'agonie; il meurt deux heures après.

Grâce aux injections répétées de sang veineux rénal défibriné, les phénomènes urémiques, très accentués dès le début, ont été arrêtés pendant 41 heures après la première injection, et pendant 5 heures après la seconde. En tout la survie de cet animal, dont la santé avait été ébranlée par des

manifestations urémiques très avancées, a été de 26 heures après la première injection.

EXPÉRIENCE XXVII. — Le 19 décembre 1894, à 2 heures après-midi. Lapin de 1.750 gr. Double néphrectomie. Les manifestations urémiques se déclarent 17 heures après l'opération. Asepsie rigoureuse. Pas de suppuration. L'animal a reçu 20 cc. de sang veineux rénal défibriné, en quatre injections, faites dans le péritoine.

Grâce au liquide injecté, la survie de cet animal a été de 49 heures, après l'apparition des phénomènes urémiques, car en tout, il a vécu 66 heures 1/2 après la néphrectomie double.

Comparativement à ces résultats, M. le professeur Vitzou rappelle que les lapins auxquels on enlève leurs reins et qui ne reçoivent pas d'injections ne résistent pas aux manifestations urémiques : ils meurent 16, 17, 19, 24, 29, 32 et rarement 34 heures après la néphrectomie double.

Chez le chien, les phénomènes urémiques qui se montrent après cette opération consistent en troubles fonctionnels nerveux et gastro-intestinaux. La mort survient presque instantanément, 24, 36 et 40 heures après l'opération.

Ces données rendront plus intéressants encore les résultats de cette observation.

EXPÉRIENCE INÉDITE. — Le samedi 4 janvier 1897, à 10 heures du matin, on fait à un chien, pesant 19 kilog., l'ablation de son rein droit; le rein gauche avait été enlevé, vers la fin de novembre 1896 et l'animal avait guéri, sans présenter aucune manifestation morbide.

Pendant la journée qui suit l'opération, le chien ne présente

aucun symptôme d'urémie; il mange le soir de la viande bouillie. On lui fait, à 7 h. 1/2 du soir, la *première injection sous-cutanée* (19 cc.) de sang de veine rénale défibriné, à 39°, retiré à un autre chien. Pendant la nuit, il vomit.

Dimanche, 5 janvier. — A 9 heures du matin, l'animal est indisposé; il peut manger cependant la moitié d'une bouillie de 200 cc. de lait avec du pain.

A 10 heures du matin, on lui fait la *deuxième injection* (19 cc.) de s. v. r. déf. à 39°. Une heure 1/2 plus tard, vers 11 heures 1/2, le chien n'a plus de vomissements; il mange 250 cc. de lait avec du pain. Troisième injection (15 cc.) à 8 h. du soir; pendant la nuit, quelques vomissements bilieux.

Lundi 6 janvier, à 8 h. du matin, l'animal est malade, il refuse de se lever, mais ne présente aucun trouble moteur. On lui fait une *quatrième injection* (16 cc.) de s. v. r. déf. à 39°; il mange pendant la journée un peu de pain avec du lait et de la viande bouillie; mais il vomit tout ce qu'il a pris. *Cinquième injection* (30 cc.) à 5 h. 1/2 du soir.

On l'observe pendant la nuit à 10 h. du soir et à 2 h. du matin; il n'a pas de vomissements et il est relativement bien portant.

Mardi, à 8 h. du matin, le chien est indisposé; il ne veut rien manger. Vers 9 h. 1/4 du matin on lui fait la *sixième injection*. Il ne présente aucun trouble pendant la journée. A 6 h. du soir on lui *injecte* 38 cc. de s. v. r. déf. à 39°. Pendant la nuit, on l'observe de 4 en 4 heures; il est relativement bien et mange tout le lait et le pain qu'il a auprès de lui (200 cc.); vers 6 h. du matin, il a quelques vomissements.

Mercredi 8 janvier, à 8 h. du matin, l'animal vomit; à 10 h. 1/2 on lui fait la *huitième injection* (19 cc.) et on lui donne de l'eau chloroformée contre les vomissements.

Il reçoit, en lavements alimentaires, 500 cc. de lait; il est calme pendant la journée sans vomissements.

A 6 h. du soir, *neuvième injection* (30 cc.). Lavement alimentaire. A 8 h. du soir, il commence à faiblir, sa température s'abaisse; il succombe à 11 h. 1/2 du soir. Le poids du cadavre est de 16 kil. 800; il a perdu 2 kil. 200.

Ce chien a donc vécu 109 *heures* (4 jours et 13 heures) après une néphrectomie double, grâce à neuf injections, de 204 cc. de sang veineux rénal dé fibriné. C'est un bel exemple de survie due à la sécrétion interne du rein, que l'on peut comparer à la rapidité de la mort des animaux qui en sont dépourvus.

L'amélioration obtenue par M. le professeur Vitzou, la survie des animaux néphrectomisés, traités par le sang de veine rénale, ont été plus durables que celles des animaux traités par Brown-Sequard et d'Arsonval avec l'extrait de rein, par Meyer avec le sang de la circulation générale.

Plus tard, en 1895, deux auteurs italiens, G. Ajello et C. Parascandalo (1), reprirent des expériences analogues, avec la néphrine, sur un grand nombre de chiens. Aux uns, ils pratiquèrent l'ablation d'un des reins; ces chiens mouraient de quelques jours à plusieurs mois plus tard, après avoir présenté de l'albuminurie, ou en état de cachexie. Aux autres, après la même opération, ils injectèrent du suc rénal; ceux-ci ne présentèrent ni albuminurie, ni cachexie et vécurent longtemps en bonne santé. D'autres chiens subirent une néphrectomie double et moururent dans l'espace de 4 à 48 heures; mais ceux qui, traités de la même façon, reçurent des injections de suc rénal, vécurent de 48 heures à 4 jours après l'opération.

(1) G. AJELLO et C. PARASCANDALO. — Contributo sperimentale alla patogenesi dell' uremia. *Lo Sperimentale*. Anno 49. Sezione biologica, fasc. IV.

De toutes ces expériences, il faut conclure que le rein possède une sécrétion interne qu'emporte le sang de la veine rénale ; son absence et non pas simplement l'arrêt ou l'insuffisance des phénomènes d'excrétion rénale, cause les manifestations urémiques et l'on peut utiliser avec succès, pour les combattre, le sang chargé de cette sécrétion rénale antitoxique.

Ce mécanisme seul nous importe pour la nouvelle méthode thérapeutique tentée contre les accidents urémiques. Discuter la nature de la sécrétion interne du rein, sa composition chimique (1) nous semblerait prématuré dans l'état actuel de nos connaissances.

« L'action de la sécrétion interne est-elle antitoxique en général, c'est-à-dire destinée à neutraliser les substances nuisibles à toutes les cellules de l'organisme ou seulement antitoxique locale, ayant pour but de préparer les substances à éliminer de telle façon qu'elles lèsent le moins la cellule rénale ? Ce sont là, en effet, des questions qu'on commence à peine à se poser. Quoiqu'il en soit, son existence en tant que réaction de la cellule rénale sur le sang, qui l'excite fonctionnellement, doit être admise comme une nécessité de biologie générale » (2).

(1) VIVENZA. — Ricerche su la funzione ematolitica del rene normale e patologico (*Lo Sperimentale*, t. XLVII, 1893).

Critiqué par GLEY. Quelques observations nouvelles concernant la physiologie des glandes (*Arch. de physiologie*, janv. 1891).

(2) H. FRENKEL. — Les fonctions rénales. Paris, 1898.

CHAPITRE II

Récolte du sérum de la veine rénale et dosage de sa toxicité.

Le sérum utilisé pour le traitement des malades atteints de néphrites compliquées d'urémie doit, en premier lieu, ne produire chez eux aucun accident, phlegmon ou abcès. Il faut donc qu'il soit recueilli dans des conditions d'asepsie rigoureuse et conservé avec les mêmes soins ; il faut, en outre, que l'animal sur lequel on le prélève soit parfaitement sain, pour qu'il ne transmette pas aux patients la maladie dont il portait en lui le germe.

Le choix de l'animal, que l'on sacrifie pour recevoir le sang de ses veines rénales, ne semble pas indifférent. Les travaux de Guinard et Dumarest (1) ont prouvé que le sérum sanguin des diverses espèces domestiques n'avait pas toujours la même toxi-

(1) L. GUINARD et F. DUMAREST. — Détermination de la toxicité du sérum sanguin. — Technique et résultats. — C. R. Société de Biologie, 1897, p. 414.

cité; dans la classification qu'il propose, le cheval serait préférable à l'âne, au chat, au chien, au bœuf enfin, dont le sang aurait une nocivité croissante.

Hâtons-nous d'ajouter que le danger est bien illusoire. Le dosage de la toxicité d'un sérum se fait, en effet, par injection dans les veines d'un animal; or, nos injections thérapeutiques ne se font que dans le tissu cellulaire sous-cutané; les expériences de M. le professeur Arloing ont montré qu'une dose de sérum, toxique dans le sang, ne produit plus, dans ce cas, que des troubles éphémères. Nous n'avons, d'ailleurs, jamais administré à la fois plus d'un centimètre cube de sérum par kilogramme. On conçoit combien l'action toxique devient alors négligeable.

Nous avons ainsi pu sans danger et après en avoir éprouvé la toxicité par une expérience préalable, injecter à nos malades du sérum de chèvre, qui n'a donné lieu à aucun accident.

20 mai 1898. — Le sujet choisi est une jeune chèvre d'un an environ, saine et vigoureuse, qu'on immobilise sur une table. Nous nous plaçons vers la face ventrale, tondue aux ciseaux; l'aide est en face de nous, du côté du dos de l'animal.

Nous incisons largement le flanc droit; le rein droit est reconnu et sa veine rénale dégagée, maintenue par un doigt passé en anse au-dessous d'elle. L'asepsie est de nouveau assurée, au moment de la percer, par une cautérisation légère de la surface au fer chaud; puis nous ponctionnons la veine rénale droite avec un trocart stérilisé, dont le tube de

caoutchouc est adapté à un grand flacon en verre également aseptique.

Celui-ci, du type de Wolff, analogue à ceux que l'on emploie pour recueillir le sérum antidiphthérique dans le laboratoire du professeur Arloing (1), est maintenu incliné sur un petit établi en bois. Les goulots supérieurs sont garnis de trois tubes : l'un conduit le sang près du fond du flacon ; l'autre, tamponné d'ouate stérilisée, permet à l'air de s'échapper au fur et à mesure de l'arrivée du sang ; le troisième servira plus tard à retirer le sérum ; il est recourbé extérieurement et terminé par une pointe effilée, fermée à la lampe.

Nous obtenons ainsi un litre de sang environ ; puis un caillot se forme dans le trocart et l'obture ; l'aspiration par le tube central, la pression centrifuge sur le caoutchouc ne suffisent pas à rétablir l'écoulement. On ferme alors le tube d'arrivée avec une pince et nous lions la veine rénale au-dessus de la ponction.

Par la même incision du flanc droit, nous trouvons facilement le rein gauche et dénudons sa veine dans laquelle nous introduisons et fixons par une ligature un tube de verre aseptique, coudé à angle droit, plus facile à diriger dans l'axe du vaisseau qu'un trocart droit.

Malgré cette précaution, le sang s'écoule moins vite par suite de la diminution de pression artérielle, qui favorise bientôt la formation d'un caillot dans le

(1) Cf. ARLOING. — Préparation du sérum antidiphthérique (Sérumthérapie et Diphtérie).

tube de verre ; nous avons encore recueilli 300 cc. de sang environ.

Enfin, après la ligature de la veine rénale gauche, nous retirons aseptiquement les deux reins de l'animal que nous emportons dans un linge stérilisé sans les séparer de leur capsule. Ils servent, le jour même, à la préparation d'un extrait rénal dilué (1), qui sera utilisé comparativement avec le sérum (Voir Obs. I).

L'animal, très anémié et épuisé par sa perte de sang, est tué à la fin de l'opération.

23 mai 1898. — Sérum de trois jours. — Le caillot s'est séparé du sérum dans les grands flacons ; il est ferme, bien rétracté, d'un rouge vif ; le sérum clair, légèrement ambré, est décanté avec toutes les précautions de rigueur dans de petits flacons de 20 cc. bouchés et lutés à la parafine bouillante.

Ils sont conservés « dans un lieu frais et obscur, à l'abri des germes et des variations de température. »

Une partie du sérum de la veine rénale de chèvre est mise en réserve pour le dosage de sa toxicité. Nous aurons lieu de revenir sur la technique de cette opération à propos de la toxicité urinaire.

Mardi, 24 mai 1898. — Toxicité du sérum de 4 jours. — Le sérum de veine rénale est injecté dans la veine jugulaire d'un lapin de 2 kil. 490, sain et vi-

(1) M. le Dr Jacquet, pharmacien de 1^{re} classe, qui s'est spécialement occupé de cette question, a bien voulu se charger gracieusement de cette préparation.

goureux, suivant la méthode préconisée par M. le D^r Guinard (1).

Voici les détails de l'expérience :

Au 3^e cc., on observe déjà un réveil très accusé du péristaltisme intestinal. Myosis immédiat, (il est vrai que le lapin est exposé directement à la lumière).

Au 7^e cc., un peu d'agitation, mouvements de défense.

Au 10^e cc., tendance au rythme de Cheyne-Stokes, mais sans pause respiratoire. Le myosis est plus marqué, ainsi que les mouvements de l'intestin.

Au 19^e cc., l'animal commence à saliver et se débat.

Au 25^e cc., il a un peu d'exorbitisme ; la salivation croît. La pupille réagit encore à la lumière ; le péristaltisme s'est arrêté.

Au 37^e cc., exorbitisme très net ; la pupille se dilate largement et se resserre alternativement ; la respiration s'accélère ; contraction fibrillaire des muscles.

Au 38^e5 cc., l'animal meurt sans convulsions.

Le sérum de veine rénale n'est donc actuellement toxique qu'à la dose de 15 cc.4 ($\frac{38.5 \times 1000}{2490}$) par kilogr. d'animal, c'est-à-dire *un peu moins que le sérum humain normal* (2).

Ce pouvoir toxique s'atténue, d'ailleurs, spontanément les jours suivants, jusqu'au quinzième ou vingtième jour. De nombreuses expériences ont montré à Guinard et à Dumarest (3) que cette rapide

(1) L. GUINARD. — Technique expérimentale relative à la détermination du degré de toxicité des urines. — C.-R. Société de Biologie, 1893, p. 489.

(2) DUMAREST. — Thèse, Lyon 1897. — Sérum humain normal = 17 cc. par kilogr.

(3) L. GUINARD et F. DUMAREST. — Atténuation spontanée de la toxicité des sérums normaux et pathologiques. — C.-R. Société de Biologie, 1897, p. 416.

diminution, observée constamment, pour tous les sérums normaux et pathologiques, n'entraîne pas une modification parallèle du pouvoir antitoxique, dans les sérums thérapeutiques ; ils ont constaté qu'un sérum antidiphtérique, âgé de près de deux ans, conservait une activité préservatrice presque normale (1).

Nous pouvions néanmoins nous demander quelle serait la durée d'activité du sérum de la veine rénale. L'expérience clinique est venue nous renseigner à cet égard ; car nous avons pu enregistrer le plus remarquable succès, 46 jours après la récolte de notre sérum (Obs. II).

Le sérum de veine rénale, recueilli dans des conditions parfaites d'asepsie, peut donc se conserver, en gardant ses propriétés antitoxiques, alors même qu'il a perdu la plus grande partie de son pouvoir toxique.

(1) ARLOING. — Conservation du sérum antidiphtérique. *Lyon Médical* (24 novembre 1895).

CHAPITRE III

Méthode d'examen clinique.

Pour observer des troubles aussi complexes que ceux de l'insuffisance urinaire et noter les résultats obtenus dans le traitement d'accès urémiques, il ne faut pas s'en rapporter uniquement aux phénomènes subjectifs, accusés par les malades, malgré l'importance que peuvent avoir des symptômes, tels que la céphalalgie.

Nous devons établir des bases de comparaison que ne puisse influencer aucune idée préconçue ; en un mot, notre observation doit s'appuyer sur des analyses chimiques et biologiques (1), jointes à toutes les autres méthodes d'examen objectif. Nous noterons assurément la diminution de la dyspnée, de la céphalée, des vomissements, des œdèmes, de la prostration ; mais nous y joindrons les variations

(1) Nos analyses chimiques et biologiques ont été faites à l'Hôtel-Dieu de Lyon, dans le laboratoire de M. le professeur Gayet, sous la direction de M. le Dr Frenkel, chef des travaux.

dans le taux de l'albumine, de l'urée, des sels solubles ; enfin nous déterminerons chaque jour, avant comme après le traitement, la toxicité des urines ; donnée très importante, puisqu'elle permet de mesurer l'élimination journalière des produits de désassimilation cédés au rein par le sang. Nous avons pu ajouter à ces notions celle de la perméabilité des reins, pour deux de nos malades auxquels nous avons fait ingérer du bleu de méthylène.

Pendant toute la durée de nos recherches, les malades sont soumis à un régime fixe, établi comme ration d'entretien.

Sans vouloir entreprendre de minutieuses analyses chimiques, nous nous sommes efforcés d'opérer dans des conditions toujours semblables.

C'est ainsi que l'*albumine* n'a pas été dosée, par coagulation et pesée après dessiccation à l'étuve. Nous nous sommes servis du tube d'Esbach, avec le réactif citro-picrique, dont les indications ont le seul mérite d'être comparables entre elles, d'une analyse à la suivante.

Nous avons recherché le *sucré* par la décomposition à chaud de la liqueur cupro-potassique de Fehling.

La proportion *d'urée* par litre a été facilement calculée, au moyen de l'hypobromite de soude, dans l'ingénieux appareil décrit par M. le Dr Linossier (1898).

Les *phosphates*, solubles dans l'urine, ont été précipités à chaud, à l'aide d'une liqueur titrée d'azotate

d'urane, en présence d'une solution acétique d'acétate de sodium.

Les *chlorures* ont été dosés avec une solution titrée de nitrate d'argent et exprimés en NaCl.

Enfin, nous avons, chaque matin, recueilli la *totalité des urines* des 24 heures précédentes, en nous informant de la quantité qui aurait pu être perdue; pris leur *densité*, comparé leur *couleur* à l'échelle de Vogel et Neubauer, graduée de 1 à 10; examiné au microscope leur *dépôt* lorsqu'il s'en trouvait.

Il nous reste à fixer ce que l'on entend par la *toxicité urinaire*: celle-ci résume les qualités biologiques des urines qu'on exprime par le « coefficient urotoxique » (C. U.) du professeur Bouchard.

L'organisme d'un individu élimine chaque jour, dans ses urines, une certaine quantité des produits qu'il fabrique; les urines sont donc toxiques et, dans les mêmes conditions, d'alimentation, de travail musculaire, d'état général, elles le sont plus ou moins, suivant le fonctionnement du rein. Pour mesurer cette qualité, on les injecte à des animaux, dans leur sang; le coefficient urotoxique est « le nombre d'urotoxies fabriquées en vingt-quatre heures par un kilogramme d'homme »; l'urotoxie étant « la quantité de toxicité nécessaire pour tuer un kilog. d'animal » (1).

On tient compte de quatre éléments: le poids de l'animal, le poids de l'homme en expérience, la quan-

(1) BOUCHARD. — Leçons sur les auto-intoxications (1887).

tité d'urines émises en 24 heures, la quantité d'urine injectée pour amener la mort.

Le coefficient urotoxique d'un individu représente alors « la quantité de matière vivante tuée par les « toxines qu'excrète un kilogramme de son organisme » et la formule qui permet de le calculer est la suivante :

$$X = \frac{V \times p}{v \times P}$$

Formule dans laquelle X = Coefficient urotoxique ;

V = volume d'urines émises en 24 heures (en litres) ;

p = poids du lapin ; P = poids du sujet en expérience ;

v = volume d'urines injectées.

Prenons un exemple : (1)

« Un homme de 60 kilogs fournit 1.500 cc. d'urines par 24 heures ; il faut 100 cc. de celle-ci pour tuer un lapin de 2 kilogs. Un cc. de cette urine tuera cent fois moins, soit $\frac{2}{100}$ et l'urine totale de 24 heures, 1500 fois plus que celui-ci, soit $\frac{2}{100} \times 1500$. Or cette quantité d'urotoxies a été fournie par les 60 kilogs de notre sujet ; chaque kilog de cet individu fournit donc de quoi tuer 60 fois moins ou $\frac{2 \times 1500}{100 \times 60} = 0,5$. En rapportant ce chiffre à l'unité, c'est-à-dire à la quantité d'urotoxies qui, *fournie par un kilogramme du sujet, tuerait un kilogramme de matière vivante*, nous aurons le coefficient urotoxique = 0,500 ou 500, en écrivant : *poids du lapin = 2.000 gr ; mode que nous emploierons pour nos tableaux.*

On connaît ainsi, par la recherche de la toxicité urinaire, l'intensité des substances nocives éliminées ; mais l'expérience donne encore des renseignements précieux, sur les *qualités biologiques des urines*, par l'observation des phénomènes présentés par l'animal au cours de l'injection intra-veineuse

(1) FRENKEL. — Les fonctions rénales.

de ce liquide: agitation, apparition du myosis, dyspnée, salivation, émission d'urines, état somnolent ou comateux, convulsions, nystagmus, exophtalmie. Les symptômes observés dénotent la nature des substances éliminées ; nous les avons rapportés au cours de chacune de nos expériences.

Le *manuel opératoire* de la recherche de la toxicité urinaire est simple. Il a été soigneusement décrit dans la thèse de M. le Dr Jacquet, qui a bien voulu, pour nos analyses, nous confier l'appareil dont il s'est servi. Cet appareil, construit sur le modèle de ceux qui sont employés dans les laboratoires des professeurs Bouchard et Arloing, se compose d'un large tube de verre cylindrique, gradué en centimètres cubes et d'une contenance de 500 cc. environ ; il communique à sa partie inférieure par un long tube de caoutchouc avec une aiguille de Pravaz en platine iridié.

Il lui est adjoint un ballon de caoutchouc, permettant d'exercer à la partie supérieure du liquide une pression variable : il nous a paru plus simple d'élever l'appareil sur une console, lorsque cela était nécessaire pour obtenir un écoulement régulier.

L'animal de choix est le lapin d'un poids moyen de 2 kilogs, sur lequel les réactions sont faciles à observer ; il a servi aux expériences de tous ceux qui se sont occupés de cette question.

Le choix de la veine dans laquelle se fait l'injection est variable suivant les auteurs ; Jacquet préfère, avec Bouchard et Charrin, introduire son aiguille dans la veine marginale du bord postérieur de

l'oreille du lapin, plutôt à la face dorsale, qu'on rase d'un coup de ciseaux jusqu'à la tunique vasculaire. Guinard propose, au contraire, comme plus pratique l'injection dans la veine jugulaire du lapin, dénudée par une incision partant de l'angle de la mâchoire, sur une longueur de deux à trois centimètres. Il emploie alors une canule en verre terminée par une fine ampoule qu'on introduit dans la section de la veine jugulaire et qu'on y fixe à demeure par une ligature extérieure. La canule est fermée par un petit tube de caoutchouc, muni d'un bouchon de verre; on y introduit l'aiguille de Pravaz qui amène le liquide d'une burette de Mohr, disposée comme l'appareil précédent.

Nous avons utilisé cette méthode également excellente, pour le dosage de la toxicité du sang des malades auxquels on dut, avant les injections de sérum, pratiquer une saignée.

Il faut surtout tenir compte de la *vitesse d'injection* qui doit être lente, de 1 cc. par 20 ou 25 secondes. « On évite ainsi, dit Guinard, les troubles par l'arrivée trop brusque d'une masse de liquide dans le sang; on obtient l'imprégnation lente et graduelle de l'organisme; on amène enfin un développement progressif des symptômes toxiques, qui permet de les analyser un à un. »

Les urines sont filtrées et purgées de bulles d'air, pour éviter toute embolie, qui fausserait les résultats.

Il ne s'agit plus désormais que de fixer la valeur du *coefficient urotoxique normal*. Sur ce sujet, éclai-

tent les plus grandes divergences d'opinion, dues uniquement aux différences de *vitesse* utilisée pour les injections intravasculaires. Bouchard, Roger, qui emploient une seringue, Charrin qui se sert de la pression d'une poire en caoutchouc, agissent d'une façon trop violente ; ils admettent qu'il suffit d'injecter 45 cc. d'urine normale pour tuer 1 kilogramme d'animal ; pour Mairet et Bosc (pression constante de 1 mètre de liquide) 100 cc. sont nécessaires ; pour Jacquet, 102 à 123 cc. et pour Guinard 122 à 144, soit en moyenne 132 cc. : ces derniers chiffres sont assez analogues, les conditions de vitesse étant les mêmes.

Jacquet a entrepris un grand nombre d'expériences pour fixer le coefficient urotoxique normal ; en écartant le plus grand nombre de causes d'erreurs, les résultats se sont trouvés assez concordants.

Il faut distinguer, en effet, parmi les individus également sains du côté des reins, ceux qui ont une *vie normale* et pour lesquels cet auteur trouve un coefficient élevé : 0,308, et les sujets *hospitalisés* pour toute autre maladie ou accident, qui n'entraîne aucun trouble dans les fonctions rénales ; leur coefficient urotoxique tombe en moyenne à 0,217.

Nous adoptons ces chiffres non comme un criterium à atteindre, mais comme une approximation suffisante de la toxicité normale des urines humaines.

On a contesté (1) la valeur des injections intra-vasculaires d'urine, en se basant sur ce fait que sou-

(1) BRA. — Thérapeutique des tissus.

vent pendant l'expérience l'animal urine ; l'hypotoxicité, fréquemment constatée dans ce cas, proviendrait de l'élimination graduelle de l'urine injectée. Une expérience de Guinard (1) vient rendre illusoire ce danger de la diurèse.

Pour tuer deux lapins, en effet, il a suffi de leur injecter 127 cc. par kilogramme d'une urine humaine. Or, avant de mourir, ces animaux ont émis ensemble 642 cc. d'urine ; cette quantité considérable a pu être injectée à un troisième lapin, sans produire en lui aucun accident immédiat ; il n'est mort que 5 heures après, de l'infiltration extrême de ses tissus, avec épanchement abdominal et thoracique.

La diurèse ne porte donc que sur le dissolvant ; elle n'entraîne pas les produits toxiques, dont on cherche à doser l'activité et la méthode garde, avec toute sa rigueur, son utilité certaine pour l'étude du fonctionnement rénal.

(1) GUINARD. — (*Loco citato.*)

CHAPITRE IV

Observations.

Brown-Séquard, étudiant la pathogénie de l'urémie, a distingué trois types d'insuffisance de la glande rénale, suivant que ses sécrétions interne ou externe étaient ou non supprimées.

Dans le premier, les deux sécrétions manquent ; c'est le fait d'urémies graves, mortelles en quelques jours, un, deux, trois au plus, c'est le cas de l'observation IV, où tous les traitements furent institués sans résultats, où les injections ne purent que prolonger l'existence du malade.

Dans le second, on observe une anurie plus ou moins complète, mais la suppression de la sécrétion externe n'entraîne pas d'accidents graves ; ce sont ces cas remarquables où la sécrétion interne indemne est encore assez puissante pour lutter contre l'intoxication.

Dans le dernier type de néphrite, enfin, la sécrétion interne fait seule défaut ; on observe alors des

phénomènes urémiques plus ou moins accentués, mais toujours plus marqués que les analyses des urines, mesurant l'élimination rénale, ne sembleraient le faire prévoir. Nous l'avons constaté chez la plupart de nos malades. (Obs. I, II, III, V).

Nous rapportons ces observations en détail, pour montrer l'influence des injections de sérum de la veine rénale, chargé de la sécrétion interne du rein d'un animal sain, sur les accidents urémiques et même parfois sur les autres symptômes morbides, présentés par nos malades.

OBSERVATION I

Néphrite. — Délire urémique. — Péricardite brightique. — Pleurésie droite. — Rétrécissement mitral. — Accidents urémiques. — Saignée. — *Injectons de sérum de veine rénale*. — Grande amélioration de l'état général. — Diminution de l'albumine dans les urines. — Relèvement de la toxicité urinaire.
Retour des accidents. — Oedèmes. — Hydrothorax hémorrhagique et ascite volumineux. — *Injectons d'extrait rénal (néphrine)*. — Thoracentèses (900 grammes et 1 litre). — Anasarque généralisé. — Mort.

Marie G..., dite la Lubine, 45 ans, ménagère, entre, le 14 avril 1898, à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. le professeur Teissier, salle des 4^{es} Femmes, où elle a déjà fait plusieurs séjours. Sa maladie actuelle remonte, en effet, à l'année 1894. Pas d'antécédents héréditaires ou personnels; mariée, elle n'a pas eu d'enfant.

En 1896, elle entre, pour la première fois, à l'hôpital avec des signes de néphrite, de l'essoufflement, des palpitations, de l'œdème des membres inférieurs; sortie améliorée après un séjour de 5 mois, elle revient en septembre avec les mêmes troubles; ses urines rares, foncées, contiennent une quantité notable d'albumine. La pointe de son cœur bat dans le 5^e espace; on y perçoit un souffle mésosystolique léger, avec dédoublement

du deuxième bruit; quelques frottements à la base, pas d'arythmie. En octobre, elle présente une bronchite généralisée, sans localisation aux sommets, avec toux quinteuse. Sortie en décembre; elle rentre en 1897, six mois plus tard, en juin, *très amaigrie, pâle, cachectisée, dans un état de torpeur marqué avec vomissements fréquents* que la glace arrête seule. Le cœur a des intermittences vraies nombreuses; roulement diastolique et souffle présystolique rugueux; léger dédoublement du premier bruit. Le choc de la pointe se fait en deux temps.

A la suite d'une application intempestive de deux vésicatoires dans le dos, que se fait la malade, les accidents reprennent : bouffissure de la face, bruit de galop, flots d'albumine dans les urines. Son caractère est devenu intraitable; elle quitte le service pour y rentrer, enfin, huit mois plus tard, le 14 avril 1898.

Son état s'est encore aggravé; l'essoufflement et la fatigue apparaissent au moindre effort, avec des douleurs dans les lombes et le long de la colonne vertébrale; elle souffre de palpitations et de maux de tête violents. Elle tousse et expectore abondamment. Le cœur s'est hypertrophié; sa pointe bat dans le sixième espace; on y perçoit un souffle systolique rugueux se propageant dans l'aisselle; frottement dans la région mésocardiaque; pression artérielle : 15.

La malade est en proie à des accès de dyspnée paroxystiques; sa plèvre droite contient un notable épanchement, occupant ses deux tiers inférieurs. Ses urines contiennent une assez grande quantité d'albumine; elles sont de moyenne abondance : 1 litre 300.

Le 5 juin éclate une *crise urémique violente*. On constate un œdème aigu des poumons avec gros râles bronchiques sous-crépitants; expectoration albumineuse, congestion des bases.

Pour parer aux premiers accidents, on pratique immédiatement une saignée de 250 grammes : le sérum de celle-ci, examiné par M. le Dr Guinard, s'est montré nettement hypotoxique.

Nous commençons alors, les 8 et 9 juin, avec M. le Dr Frenkel, les analyses chimiques et biologiques des urines de cette malade, qui servent de termes de comparaison pour juger des résultats des injections de sérum de la veine rénale.

Pendant les trois jours qui précèdent la première injection, la malade est toujours très oppressée; les râles de congestion pulmonaire persistent, très abondants. Elle expectore avec peine des crachats spumeux, comme de la mousse de savon. La toxicité urinaire est alors très basse; les urines contiennent une forte proportion d'albumine, peu d'urée; elles sont claires et rares; le fond du bocal est couvert d'un dépôt assez marqué d'urates et de phosphates.

La première injection de 20cc. de sérum de veine rénale est faite le 9 juin, à 9 h. du matin, dans le tissu cellulaire de la cuisse, à la face externe; elle provoque une réaction locale assez vive, mais sans abcès. Insomnie; la température s'élève, le lendemain soir, à 38° 8. Diarrhée.

Les urines du 10 au 11 juin sont plus abondantes, rouges brunâtres; leur toxicité est augmentée; elles contiennent *moins d'albumine* et plus d'urée; peu de dépôt.

La malade se sent sculagée, moins oppressée; à l'auscultation, les gros râles de congestion pulmonaire ont disparu; la respiration est seulement encore un peu soufflante. Les crachats très aérés, spumeux, sont moins abondants.

Le 11 juin, deuxième injection de 20 cc, qui provoque une réaction générale plus forte: 40° 3 le soir. L'état est toujours alarmant; la dyspnée est de nouveau forte, ainsi que l'abattement. Diarrhée.

La défervescence se produit dès le lendemain avec une *notable amélioration*, qui persiste les jours suivants.

On laisse un intervalle de quelques jours, du 11 au 16, avant une nouvelle injection; mais l'œdème malléolaire reparait; l'albumine, dont la proportion avait fortement baissé, devient plus abondante dans les urines qui perdent une partie de la toxicité qu'elles avaient regagnée.

On pratique alors une *troisième injection de 20 cc*, le 16 juin, dans le flanc droit; elle cause, comme les précédentes, une vive réaction locale; du flanc l'empâtement douloureux gagne l'hypochondre et même devant le pubis; mais il ne se fait pas d'abcès. La température ne monte d'ailleurs qu'à 39°. Diarrhée.

Les jours suivants, l'effet de l'injection se fait sentir par une

amélioration de tous les symptômes. L'œdème diminue ; *la dyspnée disparaît alors complètement.*

Une interruption plus longue du traitement (du 16 au 23) ramène une augmentation nouvelle de l'albumine des urines, en même temps que baisse très fortement leur toxicité.

La quatrième injection de 20cc, pratiquée le 23 juin (soir), n'élève la température qu'à 38° 5 le lendemain ; 39° 2 le 26. Elle accroît les jours suivants la toxicité urinaire et l'albumine décroît.

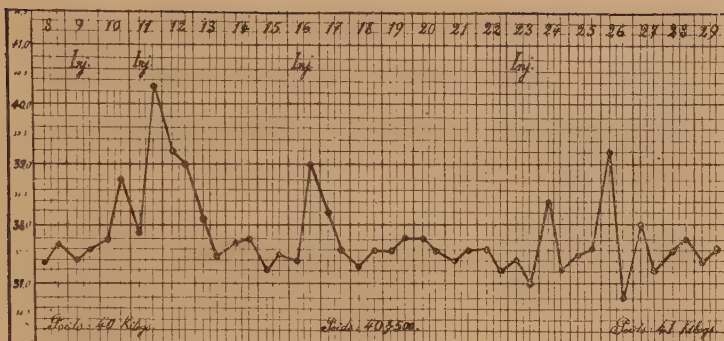
L'état de notre malade n'est plus comparable depuis le début des injections ; la dyspnée n'a plus reparu ; la respiration est libre, sans oppression ; la toux est rare et l'expectoration, plus claire ne semble plus formée que de salive. L'abattement, la torpeur ont fait place à une exubérante vivacité ; l'amélioration est telle que *la malade demande aussitôt à sortir de l'hôpital se croyant guérie et déclarant avoir repris toutes ses forces.* Son poids a augmenté de 1 kilog en 3 semaines (de 40 à 41 kilogs). L'appétit est revenu ; la langue est rosée, non saburrale. L'auscultation ne révèle plus que quelques râles ronflants, disséminés et fugaces. Au cœur, la pointe bat dans le 7^e espace, à trois doigts au-dessous et à un doigt en dehors du mamelon. On y sent un frémissement cataire ; elle bat en deux temps et est le siège d'un souffle systolique intense qui se propage dans l'aisselle. Roulement présystolique, dédoublement du 2^e bruit. A la région moyenne, on perçoit nettement le frottement péricardique.

Le pouls est faible, avec des intermittences fréquentes.

Les tableaux suivants indiquent les résultats de nos analyses journalières des urines, avant, pendant et après le traitement ; la courbe thermique donne la température pendant la même période.

Juin 1898.

OBSERVATION I



Expériences préalables sur la toxicité urinaire

(8 juin 1898.)

Poids de la malade.	40 k.	Urines abondantes à 45 cc.,
Poids du lapin.....	1.715 gr.	80 cc., 180 cc.
Quantité émise en 24 heures.....	700 cc.	Myosis et dyspnée à 170 cc.
Quantité injectée...	270 cc.	Pupille punctiforme à 220 cc.
C. U. = 111.		Salivation, convulsions, exophtalmie. Mort à 270 cc.

(9 juin 1898.)

Poids de la malade.	40 k.	Urines à 125 cc., 160 cc.,
Poids du lapin.....	1.700 gr.	210 cc. Ballonnement du thorax et du ventre à 225 cc.
Quantité en 24 heures.....	750 cc.	Convulsions à 260 cc. Le myosis n'apparaît qu'à 300 cc.
Quantité injectée...	340 cc.	Convulsions et mort sans exophtalmie à 340 cc.
C. U. = 94.		

Après la 1^{re} injection de sérum de la veine rénale

(10 juin 1898.)

Poids de la malade.	40 k.	Myosis léger à 100 cc.; très marqué à 230 cc.
Poids du lapin.....	1.875 gr.	Dyspnée et ballonnement dès 50 cc. Urines et défécation à 100 cc. 160 cc., 265 cc.
Quantité par 24 heures.....	550 cc.	Exophtalmie à 295 cc.
Quantité injectée...	330 cc.	Convulsions continues de 295 cc. à 330 cc. Mort.
C. U. = 78.		

(11 juin 1898.)

Poids de la malade.	40 k.	Myosis commence à 60 cc.
Poids du lapin.....	1.670 gr.	Urines et défécation à 70 cc.,
Quantité par 24 heures.....	825 cc.	132 cc., 140 cc., 165 cc.
Quantité injectée...	194 cc.	Dyspnée croissante dès 140 cc.
C. U. = 177.		Agitation, mais pas de convulsions. Exophtalmie et mort à 194 cc.

Après la 2^{me} injection de sérum de veine rénale

(12 juin 1898.)

Poids de la malade.	40 k.	Myosis très marqué à 20 cc.
Poids du lapin.....	1.750 gr.	Urines et dyspnée à 50 cc.,
Quantité par 24 heures.....	500 cc.	60 cc.
Quantité injectée...	102 cc.	Convulsions fortes à 95 cc.
C. U. = 211.		Apnée intermittente à 100 cc.
		Convulsions, exophtalmie.
		Mort à 102 cc.

(13 juin 1898.)

Poids de la malade.	40 k.	Myosis à 50 cc.
Poids du lapin.....	1.630 gr.	Dyspnée; grande agitation à 60 cc.
Quantité par 24 heures.....	500 cc.	Pas d'urines.
Quantité injectée...	75 cc.	Convulsions, exophtalmie.
C. U. = 272.		Mort à 75 cc.

Interruption du traitement

(14 juin 1898.)

Poids de la malade.	40 k.	Myosis à 30 cc. Dyspnée forte.
Poids du lapin.....	1.660 gr.	Convulsions cloniques à 40 cc.
Quantité par 24 heures.....	450 cc.	Convulsions toniques; tétanie à 50 cc. et 62 cc.
Quantité injectée...	75 cc.	Apnée à 52 cc. Mort à 75 cc.
C. U. = 249.		

(16 juin 1898.)

Poids de la malade.	40 k.	Myosis à 25 cc. Dyspnée forte.
Poids du lapin.....	1.660 gr.	Convulsions toniques; tétanie
Quantité par 24 heures.....	450 cc.	à 60 cc., 65 cc. Apnée intermittente à 75 cc. Secousses dans le train postérieur à 90 cc. Convulsions toniques à 100 cc. Exophtalmie. Mort à 105 cc.
Quantité injectée...	105 cc.	
C. U. = 160.		

Après la 3^{me} injection de sérum de veine rénale

(17 juin 1898.)

Poids de la malade.	40 k.	Myosis à 60 cc. Dyspnée à
Poids du lapin.....	2.100 gr.	130 cc., croissante ensuite. Convulsions toniques et cloniques
Quantité par 24 heures.....	800 cc.	à 140 cc., 170 cc. Mydriase à
Quantité injectée...	256 cc	200 cc.; paralysie des membres inertes. Convulsions nouvelles. <i>Pas d'urine</i> . Mort à 256 cc.
C. U. = 164.		

(18 juin 1898.)

Poids de la malade.	40 k.	Myosis à 35 cc. Dyspnée à
Poids du lapin.....	1.835 gr.	65 cc., croissante ensuite. Convulsions à 85 cc., 120 cc., 140
Quantité par 24 heures.....	800 cc.	cc., 160 cc., à 200 cc., <i>Pas d'urines</i> . Exophtalmie. Mort à
Quantité injectée...	200 cc.	200 cc.
C. U. = 184.		

Avant la 4^{me} injection

(23 juin 1898.)

Poids de la malade.	40 k 5	<i>Pas de myosis</i> . Urines abondantes et fréquentes de 130 cc. à
Poids du lapin.....	1.875 gr.	210 cc. Convulsions et dyspnée
Quantité par 24 heures.....	800 cc.	à 330 cc. et croissantes ensuite.
Quantité injectée...	475 cc.	Convulsion suivie de mydriase
C. U. = 77.		à 470 cc. OEdème extrême des oreilles et de la tête. Mort à
		475 cc.

Après la 4^{me} injection de sérum de veine rénale

(24 juin 1898.)

Poids de la malade.	40 k 5	Pas de myosis. Mydriase à
Poids du lapin.....	1.890 gr.	100 cc. Urines très abondantes
Quantité par 24 heures.....	750 cc.	et très fréquentes tous les
Quantité injectée...	630 cc.	5 cc.; au total = 296 cc. Pupille moyenne à 400. Convulsions. Dyspnée à 610 cc., 630 cc.
C. U. < 55		<i>Le lapin reste vivant.</i>

(25 juin 1898.)

Poids de la malade.	40 k 5	Emissions d'urines fréquentes de 50 cc. à 330 cc.; au total = 294 cc. Dyspnée à 300 cc.
Poids du lapin.....	1.860 gr.	croissante ensuite. Diarrhée abondante à 370 cc., 445 cc.
Quantité par 24 heures.....	950 cc.	Convulsions fortes et fréquentes depuis 330 cc. Myosis fugace à 385 cc. Réflexe pupillaire aboli à 450 cc. Convulsions. Apnée. Exophtalmie. Mort à 505 cc.
Quantité injectée...	505 cc.	
C. U. = 86.		

(27 juin 1898.)

Poids de la malade.	41 k.	Urines à 70 cc., 100 cc., 135 cc.,
Poids du lapin.....	1.930 gr.	au total = 50 cc. Myosis léger à 100 cc., cesse à 135 cc. Convulsions fortes et fréquentes de 120 cc. à 130 cc. Selles mouillées, puis diarrhéiques à 320 cc.
Quantité par 24 heures.....	700 cc.	Exophtalmie. Mort à 330 cc.
Quantité injectée...	330 cc.	
C. U. = 100.		

Ces expériences sont concluantes ; elles prouvent que les injections de sérum de la veine rénale ont chaque fois, le lendemain ou le surlendemain, *relevé la toxicité urinaire; le myosis a reparu avec le retour du coefficient urotoxique vers la normale.* Ces

faits, joints à la *diminution de l'albumine* des urines, montreraient, à eux seuls, l'utilité des injections, si l'observation clinique n'était venue pleinement les confirmer.

Notre malade avait demandé à quitter l'hôpital, trouvant son état très amélioré. Elle revint quelques jours plus tard, le 4 juillet, se sentant reprise des mêmes troubles, d'essoufflement et de faiblesse au moindre effort.

Son état général est pourtant resté satisfaisant. Mais l'œdème des jambes augmente; il remonte jusqu'aux genoux, mou, blanc, indolore.

Il n'existe que de la dyspnée d'effort et l'expectoration est peu abondante, séro-muqueuse. Mais, à la base du poumon droit, en arrière, matité, abolition des vibrations vocales, silence respiratoire, ballonnement indiquent la présence d'un épanchement pleural.

Au cœur persistent les signes de péricardite et de rétrécissement mitral que nous avons constatés; le pouls est régulier.

Les urines contiennent de l'albumine.

Les accidents s'aggravent et, le 15 septembre, on doit pratiquer une thoracentèse; on retire 900 gr. environ d'un liquide franchement hémorrhagique.

La malade est un peu améliorée; on note, les jours suivants, une forte tachycardie (150 pulsations sans fièvre); une grande quantité d'albumine dans les urines. L'œdème a gagné le thorax après les deux jambes.

On fait une seconde thoracentèse le 9 octobre, pour retirer plus d'un litre de liquide faiblement hémorrhagique. L'anasarque s'accroît toujours, et la malade succombe enfin le 19 octobre 1898 aux conséquences d'un épanchement considérable dans ses deux plèvres, accompagné d'emphysème pulmonaire.

Pendant cette seconde phase de la maladie, depuis le 4 juillet, on a substitué aux injections de sérum de la veine rénale, des injections de néphrine au 1/5, préparée avec les reins de la même chèvre par M. le

docteur Jacquet ; il faut avouer que ces injections, malgré leur nombre (dix injections de 1cc), n'ont produit aucune amélioration bien appréciable, ce qui prouve bien encore la supériorité de la précédente méthode.

Autopsie le 20 octobre 1898. — A l'ouverture du thorax, on constate un *hydrothorax double* considérable ; il existe au centre quelques adhérences de consistance moyenne au niveau des lobes supérieurs des deux poumons, qui présentent des lésions d'*emphysème presque généralisé*. Pas de tubercules.

Le péricarde renferme une assez grande quantité de liquide citrin très clair ; (on en a fait des ensemencements, les tubes sont restés stériles). Le feuillet pariétal est épaissi, le feuillet viscéral présente sur la portion la plus antérieure du cœur (portion du ventricule droit attenante au sillon interventriculaire) une belle *plaque laiteuse* ovalaire de 3 cent. 1/2 de long sur 2 cent. 1/2 de large ; une autre, petite, siège tout à fait au niveau de la pointe. Le cœur a subi une *hypertrophie* concentrique du ventricule gauche dont la paroi présente une épaisseur de 1 cent. environ. Pas d'insuffisance aortique.

Rétrécissement infundibuliforme très serré de l'orifice mitral, qui n'admet que l'index et dont les valves sont épaissies, de consistance cartilagineuse. L'oreillette gauche est épaissie et dilatée,

A l'ouverture de l'abdomen, on constate une *ascite* considérable sans réaction péritonéale apparente. Foie et rate scléreux, de volume normal.

Reins décolorés, sur la coupe blanchâtre ; la substance corticale paraît diminuée de volume. R. G = 200 gr. R. D = 170 gr.

La capsule se décortique bien, sauf en quelques points.

OBSERVATION II.

Néphrite aiguë (Scarlatine?). — Bruit de galop. — Albuminurie. — Accidents urémiques. Céphalée violente. Vomissements fréquents.

Injection de 20^{cc} de sérum de la veine rénale. — Guérison immédiate et durable de tous les accidents. — Disparition de la céphalée, des vomissements, de l'albuminurie,

Alexis G. . . 15 ans, apprenti bourrellier à Oullins, entre à l'Hôtel-Dieu, le 1^{er} juillet 1898, dans le service de M. le professeur Teissier (salle Ste-Jeanne, lit n° 10). Son père et sa mère sont encore vivants, bien portants. Il n'a ni frère, ni sœur. — Aucune maladie antérieure, sauf la coqueluche dans son enfance et une bronchite en janvier dernier.

La maladie actuelle a débuté, il y a trois semaines, par un mal de gorge, qui n'a pas été soigné. Il y a sept jours, survinrent une grande faiblesse des jambes, de la céphalée, des douleurs abdominales, deux jours plus tard de l'œdème des membres inférieurs. Ces symptômes ont persisté, en augmentant, jusqu'à ce jour. Toutefois le malade n'a interrompu son travail qu'hier matin, pour son entrée à l'hôpital; un médecin d'Oullins a porté le diagnostic de « scarlatine ». Notons qu'il existe en ce moment, à Oullins, une épidémie de scarlatine qui a nécessité le licenciement de l'école communale. On ne trouve plus aucun signe de cette affection; la température est normale; pas de desquamation.

A son entrée, le malade présente de l'*anasarque*, œdème blanc, non dépressible, indolore de tous les téguments, particulièrement des membres. On observe de nombreuses lésions de grattage (croûtes; croûtelles, papules, excoriations) dues vraisemblablement à des parasites; mais nulle part on ne constate d'exanthème scarlatiniforme; pas d'énanthème buccal. L'angine est guérie. Pas d'adénopathie sous-maxillaire.

L'enfant se plaint uniquement d'une *céphalée à peu près continue et de faiblesse des jambes*.

L'état général est médiocre.

Au cœur on constate, à la palpation, la sensation d'un bruit de galop très net, qu'on retrouve à l'auscultation de la pointe et de la région précordiale. Exagération du second bruit, incons-

tamment dédoublé, bien plus marquée à gauche du sternum. Les battements du cœur sont réguliers, mais accélérés et plus forts. Pouls régulier, de tension moyenne.

Aux poumons, au niveau de la base droite, en arrière, un peu de submatité, avec abolition des vibrations vocales. L'auscultation révèle à ce niveau de nombreux frottements inspiratoires et expiratoires, avec quelques râles sous-crépitaux humides. Ni bronchophonie, ni pectoriloque aphone. Le malade ne tousse pas ; il ne crache pas. Pas de dyspnée.

La langue est saburrale ; anorexie assez marquée. Pas de diarrhée, ni de constipation. Les vomissements alimentaires persistent.

L'abdomen est un peu volumineux : 75 cent. au niveau de la ligne médiane. Flot lombo-abdominal antéro-postérieur très net, dans les deux flancs ; mais on n'a pas d'autre signe d'ascite : pas de submatité dans les flancs.

Les urines contiennent une grande quantité d'albumine. Le malade est soumis au régime lacté absolu. On constate le 4 juillet, dans le dépôt des urines, qui ont été centrifugées, de nombreux leucocytes et des cylindres granulo-graisseux. Quantité 1200 gr. Couleur V. 3.

Juillet 1898	Quantité	Densité	Couleur	Urée		Chlorures		Phosphates		Albumine		Coefficient arousmique
				par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	
5 juil.	500	1027	v. 4	34	17	6,96	3,48	5,20	2,70	1,80	0,90	310
(5 juillet) Injection de 20 ^{cc} de sérum de veine rénale.												
9 »	3.550	1008	v. 3	8	28,40	5,80	20,59	0,75	2,60	0,25	0,90	132
11 »	2.700	1007	v. 3	7	18,90	5,80	18,60	0,70	1,89	0,25	0,67	177
12 »	2.600	1007	v. 3	»	»	»	»	»	»	0,50	1,30	»
13 »	2.650	1006	v. 2	10	26,50	5,03	13,32	0,65	1,72	0,50	1,32	»

En présence de la gravité des phénomènes qui persistent, en s'accroissant, le 5 juillet, on fait au malade une injection de sérum de veine rénale de 20 cc., dans le tissu cellulaire du flanc droit.

6 juillet. — Une amélioration considérable s'est produite le soir même de l'injection ; la céphalée violente, qui le matin arrachait des plaintes continues à l'enfant, a cédé quelques heures

après ; les vomissements, fréquents la nuit précédente, ont cessé, sauf un vomissement alimentaire le matin après avoir absorbé une tasse de café. La température n'est pas élevée ; 37°6. Le malade a passé une bonne nuit, la première depuis son entrée. Le pouls est régulier ; il a son amplitude et sa rapidité normales ; pression 12. Galop très net. Pas de diarrhée.

On mesure la perméabilité rénale en faisant ingérer au malade, le 5, à 11 heures du matin, une pilule de 0 gr.05 de bleu de méthylène ; l'enfant n'a pu uriner que trois heures après, le liquide était déjà coloré. L'élimination persiste jusqu'au 7, à 2 heures de l'après-midi, c'est-à-dire pendant 24 heures ; les urines du matin du 8, sont pourtant encore un peu colorées par accumulation pendant la nuit.

Au niveau de l'injection, on ne constate, le 6, qu'un peu d'emphatement douloureux, mais sans suppuration ; il disparaît presque complètement le 7 et n'est plus douloureux le 8. La température est restée constamment au voisinage de 37°5 à 37°7.

9 juillet. — L'état général continue à s'améliorer très rapidement ; la céphalée n'a plus reparu ; le malade est gai et répond avec vivacité à nos questions. Les vomissements, abondants avant l'injection, ont également cessé. Pas d'insomnie.

Les urines, rares le 5 juillet, sont revenues en grande abondance, comme par une décharge de l'organisme ; leur toxicité exagérée a diminué en même temps ; la proportion d'albumine par litre est tombée de 1,80 à 0,25. On n'y trouve plus de cylindres urinaires,

L'œdème malléolaire a beaucoup décru ; il disparaît totalement le 9 juillet, ainsi que la bouffissure de la face. Aux poumons on ne perçoit plus que des frottements fins, à la base droite en arrière

L'appétit est revenu, mais on maintient le régime lacté absolu jusqu'au 26 juillet.

L'enfant se lève tous les jours et on constate le retour de ses forces, progressif mais rapide. Le 15 juillet on tente de nouveau l'épreuve de la perméabilité rénale ; le premier verre d'urine colorée est émis deux heures après l'ingestion d'une pilule de 0 gr. 05 de bleu de méthylène ; l'élimination continue le 16 au soir, en s'affaiblissant et reparait plus forte le lendemain pour cesser quarante-huit heures après le début. Ce

résultat concorde avec la disparition des cylindres urinaires.

L'amélioration s'accuse les jours suivants par la *diminution de l'albumine*, qui n'apparaît qu'un moment après l'addition d'acide azotique dans le verre ; elle *disparaît définitivement* le 26.

On remet alors l'enfant, qui a toujours grand appétit, au régime azoté (jambon et œufs) et on le laisse quitter l'hôpital, le 30 juillet, complètement guéri.

NOTA. — Le sérum employé avait été recueilli 46 jours auparavant.

Expériences préalables sur la toxicité urinaire (1)

(5 juillet 1898.)

Poids du malade....	48 k 5	<i>Myosis presque immédiat.</i> Dyspnée très vive dès 30 cc. Convulsions violentes à 35 cc., 65 cc., 70 cc. Exophtalmie. Mort à 70 cc. <i>Pas d'urine.</i>
Poids du lapin.....	2.100 gr.	
Quantité par 24 heures.....	500 cc.	
Quantité injectée...	70 cc.	
C. U. = 310.		

Après l'injection de 20 cc. de sérum de veine rénale

(9 juillet 1898.)

Poids du malade....	48 k 5	Urines à 100 cc., 120 cc., 145 cc., puis ténesme vésical et convulsions fréquentes et fortes. Dyspnée à 200 cc., croissante ensuite. <i>Pas de myosis.</i> Torpeur à 860 cc. Convulsions Apnée. <i>Mort seulement à 930 cc.</i>
Poids du lapin.....	1.785 gr.	
Quantité par 24 heures.....	3.550 cc.	
Quantité injectée...	930 cc.	
C. U. = 132.		

(1) L'intensité des accidents nous a empêché de retarder l'injection, pour permettre d'établir des moyennes avant le traitement.

(11 juillet 1898.)

Poids du malade...	48 ^k 5	Vive dyspnée dès 45 cc. <i>Nys-</i>
Poids du lapin.....	1.500 gr.	<i>tagmus respiratoire</i> (1) qui s'af-
Quantité par 24 heu-		faiblit à 120 cc. et surtout à
res.....	2.700 cc.	250 cc. <i>Urines</i> à 140 cc., 185 cc.,
Quantité injectée...	470 cc.	250 cc., puis ténésme vésical.
		Convulsions fréquentes et for-
		tes depuis 120 cc. Exophtalmie
		et myosis à 420 cc. Apnée à
		440 cc. Mort à 470 cc.
C. U. =	177.	

La toxicité urinaire était exagérée avant l'injection; le sérum de veine rénale, en agissant sur les troubles rénaux, l'a diminuée et ramenée vers la normale avec une forte diurèse et la disparition de l'albumine.

OBSERVATION III

Néphrite chronique. — Hémiparésie droite. — Troubles de la parole. — Albuminurie. — Perméabilité rénale diminuée. — *Injection de 20 cc. de sérum de veine rénale.* — Amélioration de l'état général et de tous les symptômes. — Disparition de l'albumine.

Cécile A..., 62 ans, lingère, entre à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. le professeur Teissier, 4^e Femmes, lit n° 40, le 29 juin 1898. Pas d'antécédents morbides, héréditaires ou personnels; réglée à 14 ans, ménopause à 42 ans sans accidents.

Elle a remarqué, depuis six mois, que sa santé faiblissait progressivement; elle éprouvait des lassitudes soudaines; ses jambes se dérobaient sous elle; elle eut souvent des vertiges et des absences. Elle dut quitter son travail ou se ménager; car le moindre effort l'exténua.

Il y a quinze jours, en descendant son escalier, la malade remarqua que, brusquement, elle ne put se tenir sur sa jambe

(1) FRENKEL. Nystagmus dyspnéique. *Arch. d'Ophtalmologie*, juillet 1893.

droite ; son bras droit également était sans force. Cependant elle ne tomba point et put encore remonter chez elle. Elle dit n'avoir pas eu la face déviée, quoiqu'elle éprouvât une gêne dans la moitié droite du visage avec l'impression d'une traction de celle-ci vers la gauche. En même temps elle éprouva des troubles de la parole : celle-ci devint lente, embrouillée, parfois éteinte. Ces phénomènes ont persisté depuis quinze jours.

Actuellement, la jambe et le bras droit ne sont pas paralysés ; les mouvements sont exécutés avec précision, mais un peu de lenteur : la force déployée est diminuée surtout au membre supérieur.

La marche est possible, mais elle est lente, hésitante ; la malade oscille, surtout quand elle porte le pied droit en avant et chacun de ses pas s'accompagne d'une secousse, surtout marquée au membre supérieur.

Sa face est légèrement déviée, sa bouche tirée à gauche ; celle-ci se déforme, lorsqu'on lui ordonne de siffler. La paupière supérieure ne tombe pas. *Fourmillements*, sentiment de gêne, dans la moitié de la face, comme au bout des doigts.

La parole est lente, pénible ; les mots sont précédés d'un arrêt dont la malade a conscience et qu'elle appuie d'un signe de tête ; leur prononciation est difficile. Pas de troubles de l'écriture, ni de la lecture.

Objectivement on ne constate pas d'atrophie au niveau de la jambe ou du bras droit ; les réflexes sont légèrement diminués à droite. Pas de troubles de la sensibilité, ni de troubles visuels.

Au cœur, la pointe bat dans le 6^e espace, à 2 centimètres en dehors de la ligne mamelonnaire, avec une impulsion très énergique. Cœur rapide, pas de souffles. A la base, le second bruit est bien frappé, surtout au niveau de l'orifice aortique. *Bruit de galop*. Température normale. Pas d'anasarque.

Les urines contiennent une *grande quantité d'albumine* prenant une teinte rosée par l'addition d'acide azotique. C'est un symptôme d'albuminurie grave.

L'épreuve de la perméabilité rénale par le bleu de méthylène (1 pilule de 0,05 centigr.) est faite le 6 juillet (soir) ; l'*élimination du bleu est retardée et prolongée* ; car elle ne débute que trois heures après l'ingestion et dure trois jours et demi.

La malade est soumise au régime lacté exclusif.

11 juillet. — Aucun changement ne s'étant produit dans son état depuis son entrée, on lui fait à la face externe de la cuisse droite une *injection de 20 cc. de sérum de reine rénale*, qui détermine, dans l'après-midi et la nuit suivante, une réaction locale assez vive, cause d'insomnie, avec une transpiration abondante, mais sans suppuration. Anorexie.

12 juillet. — La température se maintient presque normale : 37° 5 le lendemain de l'injection, 38° 1 seulement le soir. Le pouls est ample et régulier, 80 pulsations. La malade a pris un bol de lait à son réveil et ne l'a pas vomé.

Le 13 juillet on constate une *amélioration très nette de l'état général*; la réaction au point de l'injection a cessé; il n'y a plus d'empâtement, plus de douleur à la pression. Pas de diarrhée.

On ne trouve plus d'albumine dans les urines, sinon à l'état de traces. La toxicité urinaire, exagérée auparavant, est devenue normale.

Les jours suivants, l'état de notre malade continue à s'améliorer d'une façon évidente, les troubles nerveux sont moins marqués, elle marche facilement et sans fatigue; sa parole est moins gênée.

Sa main droite, qui ne pouvait rien tenir avant l'injection, lui sert constamment pour tenir son verre, porter ses aliments à la bouche.

Cet état satisfaisant est resté stationnaire jusqu'au 29 juillet, époque où nous quittons le service.

Les tableaux suivants indiquent les variations constatées au cours des analyses chimiques et biologiques des urines de cette malade, avant et après le traitement.

Urines avant le traitement

(11 juillet 1898.)

Quantité en 24 heures.....	1.800
Densité	1.009
Couleur.....	V. 2
Albumine. par litre 0 gr.60 ; par 24 heures	1 gr.08
Sucre	0
Urée..... par litre 13 gr. par 24 heures	23 gr.40
Chlorures. » 6 96 » »	12 53
Phosphates » 1 70 » »	3 06

Toxicité des urines

Poids de la malade.	40 ^k 5	Myosis léger à 60 cc., marqué
Poids du lapin.....	1.575 gr.	à 100 cc. Urines à 80 cc. Dysp-
Quantité par 24 heu-		née à 100 cc. Fortes convul-
res.....	1.800 cc.	sions. Exophtalmie. Mort à
Quantité injectée ...	180 cc.	180 cc.
C. U. = 388.		

Urines après l'injection de 20^{cc} de sérum de veine rénale

(13 juillet 1898.)

Quantité en 24 heures.....	1.150 cc.
Densité	1.013 »
Couleur	V. 2 »
Albumine.....	traces.
Sucre	0
Urée..... par litre 17gr. par 24 heures	19gr.55
Chlorures » 4 93 » »	5 19
Phosphates » 1 90 » »	2 18

Toxicité des urines

Poids de la malade.	40 ^k 5	Urines à 90 cc., à 150 cc.
Poids du lapin.....	2.150 gr.	Dyspnée à 120 cc., croissante
Quantité par 24 heu-		ensuite. Convulsions à 200 cc.,
res.....	1.150 cc.	250 cc., 260 cc. Myosis à 250cc.
Quantité injectée ...	260 cc.	avec respiration périodique
C. U. = 213.		(Cheyne-Stokes). Mort sans
		exophtalmie à 260 cc.

OBSERVATION IV (1)

Tuberculose ancienne. — Néphrite. — Suppression de la fonction urinaire. — Coma urémique, précédé de convulsions. — Mort.

Dans un cas désespéré d'urémie grave, où le coma, établi depuis trois jours, après une série de crises

(1) Recueillie avec le concours bienveillant de notre camarade, le Dr Tanton, alors externe dans le service.

convulsives, répétées dix fois en une nuit, n'avait cédé à aucun traitement, M. le Dr Drivon voulut bien nous confier le soin de pratiquer des injections de sérum de la veine rénale.

Louis D..., âgé de 21 ans, garçon pâtissier, était entré dans son service, salle St-Benoit, lit n° 18, le dimanche 17 juillet, à une heure de l'après-midi, ayant perdu toute connaissance.

Peu de renseignements sur ce malade; il n'avait plus ses parents et vivait à Lyon depuis deux ou trois ans au plus. Bonne santé habituelle, mais on n'a aucun détail sur ses antécédents héréditaires ou personnels.

Depuis un mois, il souffrait un peu, était moins apte au travail et se plaignait de céphalée à peu près continue. Anorexie. Pas d'habitudes alcooliques.

Le dimanche 17 juillet, en se levant, il aurait eu quelques secousses convulsives des membres supérieurs, les mains serrées, les pouces en pronation forcée, convulsions répétées trois ou quatre fois, mais de très courte durée. Rien à la face, ni aux membres inférieurs; pas de morsure de la langue; la connaissance était encore complète.

A une heure de l'après-midi, on apporte le malade à l'Hôtel-Dieu, où il reçoit les soins de l'interne de garde.

18 juillet. — Nous le trouvons, le lendemain, 18, dans le coma complet. Depuis son entrée, il a eu dix crises convulsives, absolument analogues aux crises éclamptiques avec morsure de la langue, pronation forcée du pouce, etc.

La respiration est stertoreuse; les dents sont couvertes de fuliginosités, l'haleine fétide; la langue gonflée obstrue la cavité buccale, d'où s'écoule un peu de liquide sanguinolent venant des morsures.

Le malade ne reconnaît personne; insensibilité complète à la douleur, Amaigrissement. Pas d'œdème. Par le cathétérisme on retire de la vessie quelques gouttes d'urine, qui se coagulent en masse par l'addition d'acide azotique: il y a des *flots d'albumine*.

On fait immédiatement une saignée de 350 gr. Lavement purgatif.

19 juillet. — On ne constate aucune amélioration et, après avoir pratiqué une nouvelle saignée de 200 gr. on fait une 1^{re} injection de 20 cc. de sérum de veine rénale. La température était de 37°2 à ce moment ; la réaction s'annonce le soir par une température de 38°8, qui monte même le lendemain, 20, à 40°, pour redescendre dans l'après-midi à 39°4 et le 21 à 38°5.

20 juillet. — Le malade semble sortir un peu de sa torpeur ; il ouvre les yeux à l'appel de son nom et répond par signes de la tête à quelques-unes des questions qu'on lui pose. Il a eu une crise convulsive.

21 juillet. — Mais l'amélioration ne continue pas. La température reste à 38°7 le soir, 39° le matin du 22. On pratique une deuxième injection de 15 cc. de sérum de veine rénale, qui n'élève la température qu'à 39°5 le soir, 39°4 le lendemain 23. Malgré cette intervention suivie d'une injection sous-cutanée de 1 litre de sérum artificiel, le malade succombe le 23 juillet, à 10 heures du matin, sans être sorti de son coma, au 6^e jour après son entrée dans le service.

On avait eu beaucoup de peine à l'alimenter, les dents serrées ne laissant que difficilement passer quelques gouttes de liquide. Il perdait ses matières diarrhéiques, fétides, et ses urines, d'ailleurs extrêmement peu abondantes.

Autopsie. — Le 25 juillet 1898.

Aspect amaigri, ne présente pas d'œdème, même au niveau des malléoles.

Emphysème et adhérences pleurales et pleuro-diaphragmatiques, très fortes sur toute la hauteur du poumon droit ; le poumon gauche en est libre. Quelques adhérences de la partie convexe du foie.

Poumon gauche très congestionné. Sommet et bords emphysemateux. Emphysème et œdème du lobe supérieur. Pas de granulations.

Poumon droit adhérent à la plèvre pariétale.

L'emphysème se produit entre les lobes et dans le tissu cellulaire sous-pleural ; dans la scissure interlobaire, en arrière, on arrache, par le décollement, une masse gris sale d'hépatisation grise. Au sommet, *gros blocs crétacés de granulations tuberculeuses*, entourés d'une zone fibreuse dans tout le lobe

supérieur et au niveau de la scissure interlobaire supérieure.
Foie gras, typique, 1.850 gr.

Rein gauche: 120 gr.; sa capsule se décortique bien. Pas de zones de sclérose visibles à l'œil nu. Couleur bigarrée (peut-être par putréfaction).

Rein droit: 150 gr.; type de *néphrite parenchymateuse* (étoiles de Verheyen très nettes).

Rate: coloration normale, 170 gr. Cœur normal, ainsi que les autres organes.

Les points où l'on a fait les injections n'en présentent plus trace.

EXAMEN HISTOLOGIQUE dû à l'obligeance de MM. les docteurs BONNE et SÉNAT, préparateurs (Laboratoire d'anatomie générale de M. le professeur RENAUT).

Les fragments de rein, fixés par un long séjour dans le liquide de Müller et colorés avec l'éosine et l'hématéine, montrent à la coupe des *lésions essentiellement diffuses* qui se retrouvent dans les deux substances.

A.— SUBSTANCE CORTICALE.— Les glomérules tranchent nettement en rose sur le fond pâle de la sclérose qui les entoure. On en trouve difficilement *un seul qui soit sain*; la plupart présentent, soit un état scléreux plus ou moins avancé qui, dans les glomérules les plus malades, aboutit à une fusion et une sclérose complète du bouquet vasculaire et de la capsule, soit des cercles scléreux concentriques. *Nulle part* on ne peut reconnaître distinctement les détails ordinaires du bouquet vasculaire, se présentant sous forme de blocs, colorés en rose, plus ou moins réfringents, sans noyau.

Les tubes contournés sont, en certains points, assez nets; sur de larges zones, au contraire, on ne distingue plus que des cavités tortueuses, creusées comme à l'emporte-pièce dans le tissu conjonctif et dans l'intérieur desquelles on remarque des amas à peine colorés par l'éosine, laissant çà et là reconnaître des formes cellulaires. Quelques globules rouges très déformés: pas de cylindres vrais.

Le *tissu conjonctif* est manifestement épaissi et présente l'*aspect de sclérose ancienne*. Pas d'infiltration inflammatoire récente.

Pas d'hémorrhagie interstitielle. Au milieu des nappes de sclérose, on peut assez facilement reconnaître la section transversale ou longitudinale de canalicules contournés, réduits à une, deux, trois cellules à peine colorées, sans trace de noyau et comme comprimées par la sclérose.

B. — SYSTÈME DES TUBES DROITS. — Même distribution des lésions épithéliales par larges zones et prolifération ancienne et avancée du tissu conjonctif. Nulle part l'épithélium des *tubuli recti* ne présente son aspect ordinaire, sauf au niveau des confins des deux substances quelques anses de Henlé relativement saines. Les tubes droits, même les plus fins, sont remplis par d'abondants détritits granuleux, colorés en rose pâle par l'éosine.

De nombreux tubes renferment des *cylindres*, noyés parfois dans cette masse granuleuse. Ces cylindres sont cassants, assez homogènes, peu réfringents, teints en rouge orangé sombre par l'éosine ; quelques-uns sont pavés de noyaux de provenance épithéliale, teints en bleu par l'hématéine. Enfin, on trouve quelques cylindres hyalins.

Les parois vasculaires sont très altérées : dégénérescence hyaline de celles des petits vaisseaux ; les artérioles sont entourées d'un tissu conjonctif, dans l'épaisseur duquel on ne peut pas reconnaître les limites de chaque faisceau, ni les éléments musculaires lisses.

En résumé : lésions essentiellement diffuses caractérisées par deux processus différents : l'un ancien ayant primitivement ou secondairement abouti à l'édification scléreuse ; l'autre récent, ayant marqué sa trace par des lésions épithéliales profondément dégénératives.

OBSERVATION V (1)

Due à l'obligeance de M. le docteur Turbure, médecin-chef
de l'hôpital Pantelimon (Bucarest).

Néphrite interstitielle, compliquée d'urémie. Polyurie avec densité élevée. Œdèmes. Albuminurie. Céphalalgie. Dyspnée. Convulsions. Toxicité urinaire exagérée. — *Six injections de sang veineux rénal défibriné (de 12 cc. à 14 cc.)*. — Amélioration générale. Disparition de la céphalée et des troubles nerveux, des œdèmes, de la polyurie. Diminution de l'albuminurie.

Nicolas V..., âgé de 27 ans, orthodoxe, Roumain de Transylvanie, entre dans mon service de l'hôpital Pantelimon, le 12 février 1896, pesant 53 kilogs.

Son père est mort, alors qu'il avait lui-même 13 ans, souffrant de douleurs dans la poitrine et ayant des hémoptysies. Notre malade ne se rappelle pas à quelle cause précise a succombé sa mère ; il était alors tout enfant. Il a eu deux frères, qui sont morts tous deux, à 25 ou 28 ans avec des adénites cervicales suppurées.

Le malade est bien constitué ; sa peau est de couleur pâle. Il ne se souvient pas d'avoir eu dans son enfance aucune affection, à part de nombreux *accès de fièvre intermittente*. Ceux-ci s'étant reproduits plus violemment pendant les quatre ou cinq dernières années, il se présente enfin à l'hôpital.

Depuis un an, il a remarqué qu'il commençait à avoir les *jambes enflées* ; cette enflure s'étendit ensuite jusqu'à l'abdomen. Il entra à l'hôpital Coltea, d'où il sortit guéri quelque temps après.

Déjà il éprouvait des *envies fréquentes d'uriner*, surtout la nuit ; il avait une *grande soif et des douleurs de tête*, mais l'appétit resta le même. Cette polyurie persista après sa sortie de l'hôpital.

Deux semaines avant son entrée dans notre service, il observe de nouveau un *œdème* qui commence cette fois-ci *par la face* et

(1) Extraite de l'*Hôpital*, n° 25, 15-31 déc. 1896, Bucarest. Traduite avec le concours obligeant de M. Abramoff, interne des hôpitaux de Grenoble.

gagne ensuite les membres supérieurs, l'abdomen, enfin les membres inférieurs. Il a toujours la même soif.

Actuellement, nous trouvons une infiltration œdémateuse de la face et des paupières, de *l'anasarque et une ascite* de faible intensité.

Les poumons n'ont rien de semblable; le cœur a ses battements réguliers et forts sans souffles ni dédoublements. Le poulx est plein et fort.

Le foie paraît diminué de volume; la rate n'est pas hypertrophiée, mais douloureuse à la pression.

Le malade se plaint de *douleurs dans les lombes*, surtout du côté gauche; de même il accuse des *céphalalgies*, qui surviennent d'une façon irrégulière. Il nous dit aussi avoir des *fourmillements* dans les doigts, particulièrement dans le gros orteil du pied gauche. Un peu de trouble de la vue, surtout au moment de la céphalalgie.

L'urine, abondante, contient de l'*albumine*, mais pas de sucre, ni les divers produits azotés de la combustion incomplète.

Voici les variations de quantité et de densité des urines, depuis le deuxième jour de son entrée à l'hôpital, le malade restant au régime lacté.

Urines de 24 heures (de la veille au jour indiqué.)

13 février.	Quantité	5.000	gr.	Densité	1.008.	Albumine	par litre	0	gr.
14 »	»	5.000	»	»	1.008.	»	»	0	»
15 »	»	5.500	»	»	1.007.	»	»	2	» 5
16 »	»	2.500	»	»	1.007.	»	»	2	» 5
17 »	»	3.050	»	»	1.009.	»	»	2	» 5
18 »	»	3.650	»	»	1.009.	»	»	2	» 5

Le 14 février, dans l'après-midi, survient une céphalalgie violente; le lendemain elle s'accroît: on administre du tannate de quinine. — Le 16, au matin, le malade a une température de 36°5, du délire, de la dyspnée, une déviation conjuguée de la tête et des yeux à droite. Vers midi il a un accès de convulsions toniques, bien qu'une heure auparavant on lui ait appliqué douze ventouses scarifiées. On lui donne, en outre, un lavement de chloral et bromure, qui le calme un peu.

Il est à remarquer ici, que la céphalalgie commence le 14 fé-

vrier, alors que la quantité d'urine est forte, abondante (5.500 gr. ; $d = 1.007$). Ce chiffre de 1.007 représente la densité d'un litre, mais comme il y a 5 litres 500, la densité doit être considérée comme 5 fois $1/2$ plus grande, autrement dit : si nous réduisons les 5.500 gr. d'urine à 1.000 par évaporation, la densité du litre restant sera de 1 035, plus grande qu'à l'état normal, ce qui indique une augmentation des principes solides de l'urine.

Le lendemain, du 15 au 16, l'urine décroît d'une façon brusque (2.500 gr. ; $d = 1.007$). C'est la quantité la plus petite pendant toute la durée de la maladie et cependant encore plus grande, on le voit, qu'à l'état physiologique ; sa densité calculée par le même raisonnement, s'élèverait à 1.017,5, c'est-à-dire un peu plus que normalement.

Le malade a eu, ce jour-là, un accès d'urémie convulsive que ne peuvent expliquer la quantité, ni la qualité de l'urine. *Ce qui lui manque, c'est la sécrétion interne du rein chargée de neutraliser les toxines accumulées dans l'organisme.*

La quantité d'urine remonte, le 16, à 3.050 (comptés le 17, matin) avec une densité de 1.009, mais l'accès urémique n'a pas cessé.

J'injecte alors (16 février), sous la peau de mon malade, 12 cc. de sang veineux rénal défibriné (1) retiré à un chien vigoureux. Quelques heures plus tard, il se calme et assure se sentir beaucoup mieux.

L'urine recueillie du 17 au 18 février (2.650 ; $d = 1.009$) est injectée à un lapin de 1.800 gr., par la veine fémorale : 110 gr. d'urine filtrée ne produisent en lui aucun phénomène morbide.

19 février. Quantité 3.650 cc. Densité 1.008. Albumine 2 gr.
20 » » 4.950 cc. » 1.008 » 2 gr.

Le malade se plaignant d'une douleur de tête le 20, je craignis un nouvel accès et je lui injectai 12 cc. de sang veineux rénal défibriné.

Quelques heures après l'injection, la céphalalgie disparaît. Il

(1) Le sang défibriné joue le même rôle thérapeutique que le sérum de ce même sang : car Bouchard a montré que le sang n'était toxique actif que par son plasma.

se trouve bien encore le lendemain. Quantité 3.350 gr.; $d = 1.008$. Mais l'albumine paraît avoir augmenté.

Nous recherchons la *toxicité des urines* émises.

1° *Avant l'injection*, du 19 au 20 février au matin, l'urine est fortement toxique.

Poids du malade...	53 kg.	A 20 cc. 38 resp. Mydriase.
Poids du lapin.....	1.980 gr.	T = 38°2. A 40 cc. Myosis. R =
Quantité en 24 h....	4.950 cc.	accélérée. T = 36°5.
Quantité injectée...	70 cc.	A 60 cc. convulsions (memb.
		antér.) R = fortement accélérée et saccadée.
		A 70 cc. convulsions généralisées. Réflexe palpébral aboli.
		Mydriase. Mort.

C. U = 264.

Urotoxie = 35 cc.

2° Avec l'urine recueillie *après l'injection* du 20 au 21 février.

Poids du malade...	53 k.	Avant l'injection, pupille dilatée. 80 respirations. T = 37°2.
Poids du lapin.....	1.220 gr.	Convulsions et mort avec
Quantité en 24 h....	3.550 cc.	50 cc.
Quantité injectée...	50 cc.	
		Urotoxie = 41 cc.

C. U = 162.

Cette urine est encore toxique, mais presque moitié moins qu'avant l'injection; avec cela, leur densité est égale (1.008); la quantité des matériaux solides éliminés est donc au moins égale, sinon supérieure à la normale et *aucun des principes constitutifs de l'urine n'est resté dans l'organisme*.

Les jours suivants, voici les variations qualitatives et quantitatives des urines :

22 février.	Quantité 4.800	Densité 1.009	Album. non rétract.	2 gr.
23 »	» 4.800	» 1.008	» »	2 »
24 »	» 3.755	» 1.008	» »	2 5
25 »	» 4.400	» 1.008	» »	2 »
26 »	» 5.100	» 1.008	» »	1 5
27 »	» 4.025	» 1.008	» »	1 5
28 »	» 3.900	» 1.008	» »	2 »
29 »	» 4.800	» 1.008	» »	2 »
1 ^{er} mars.	» 3.100	» 1.008	» »	1 5
2 »	» 4.500	» 1.008	» »	1 5
3 »	» 5.400	» 1.008	» »	2 »
4 »	» 4.200	» 1.008	» »	2 »

Le 4 mars, le malade est repris d'agitation ; il ne peut tenir en place et menace de frapper les autres malades à la moindre contrariété.

5 mars.	Quantité	4.000 gr.	Dens	1.009	Albumine	non rétr.	1	5
6 »	»	3.700	»	1.009	»	»	1	5
7 »	»	3.700	»	1.009	»	»	1	5

Pendant ces trois jours, l'agitation est continuelle ; le malade insiste pour qu'on lui fasse une injection, disant que « *C'est seulement après celle-ci qu'il se sent bien* ». On lui fait donc le 17 mars, une 3^e injection de 14 cc. de sang défibriné de veine rénale.

Toxicité urinaire avant la 3^e injection (7 mars).

Poids du malade	53 k.		A 12 cc. convulsions toni-
Poids du lapin	1.650		ques (membre supér.) A 16 cc.
Quantité par 24 h.	3700 cc.		convulsions généralisées.
Quantité injectée	16 cc.		Respiration accélérée. T. : 37°
C. U. = 726,4.			Myosis. Mort.

Urotoxie = 9^{cc}6

Cette urine (de densité 1009) est donc très fortement toxique.

Après l'injection (8 mars).

Poids du malade	53 k.		A 200 cc. convulsions géné-
Poids du lapin	1.385		ralisées. Respiration fréquente
Quantité par 24 h.	4600 cc.		et saccadée.
Quantité injectée	245 cc.		A 245 cc. spasme de tout le
C. U. = 49.			corps, une inspiration profon-
			de. Mydriase. Exorbitisme.
			Mort.

Il faut 176 cc. pour tuer un kilog d'animal.

Cette urine (de densité 1008) est la moins toxique de toutes celles du malade que nous ayons examinées.

Le 9 mars. Quantité : 3500 gr. ; d = 1008 ; albumine 0 gr. 50 ; nous trouvons le malade couché, la face en bas, se plaignant de douleurs violentes dans la fesse, au niveau de l'injection ; elles l'ont empêché de dormir toute la nuit. Mais « *tout le mal dont il souffrait avant l'injection a disparu* ». On lui fait un

pansement humide sur la région douloureuse et tout rentre dans l'ordre après quelques jours de traitement.

Voici les variations des urines les jours suivants :

	10 mars	Quantité	2100 gr.	Densité	1010	Albumine	1 gr.
11	»	»	2700	»	1010	»	1 »
12	»	»	2400	»	1008	»	1.5
13	»	»	3900	»	1008	»	1 »
14	»	»	3000	»	1008	»	1 »
15	»	»	3000	»	1008	»	0.75
16	»	»	3900	»	1008	»	0.75
17	»	»	3600	»	1008	»	0.75
18	»	»	3300	»	1008	»	1 »
19	»	»	4500	»	1008	»	1.5
20	»	»	4500	»	1008	»	1.5
21	»	»	3900	»	1008	»	1.5
22	»	»	2900	»	1010	»	1.5
23	»	»	3000	»	1010	»	2 »
24	»	»	3300	»	1010	»	2 »
25	»	»	3600	»	1010	»	2.5

Aujourd'hui le malade se sent plus mal ; il est mélancolique, agité ; il a des douleurs de tête ; puis dans l'après-midi, il devient irascible et frapperait les autres malades à la moindre observation.

26 mars	Quantité	3600 gr.	Densité	1010	Albumine	2.5
27	»	»	4200	»	1010	» 2.5
28	»	»	3000	»	1010	» 2.5

28 mars. — Voyant, après quatre jours, que les phénomènes urémiques n'ont pas disparu et n'ont aucune tendance à s'améliorer, on lui fait une 4^e *injection* de 14 cc. de sang veineux rénal défibriné, dans le flanc droit.

Le lendemain, le malade déclare que « *son mal est passé encore, dès la veille au soir* » ; mais la région de l'injection est rouge et douloureuse.

On lui fait un pansement humide.

L'œdème général commence à disparaître.

29 mars	Quantité	3000 gr.	Densité	1010	Albumine	2.5
30	»	»	2100	»	1010	» 2.5

Les phénomènes inflammatoires ont disparu.

On lui fait, le 30 mars, une 5^e injection de 12 cc.

31 mars	Quantité	2400 gr.	Densité	1010	Albumine	2.5
1 ^{er} avril	»	2400	»	1010	»	2.5
2	»	1500	»	1010	»	2.5
3	»	1950	»	1010	»	2.5
4	»	2100	»	1010	»	2.5
5	»	3000	»	1010	»	2.5
6	»	2700	»	1010	»	2.5

On lui fait, ce jour-là (6 avril) la 6^e injection de 14 cc.

7 avril.	Quantité	3.000	Densité	1.010	Albumine	2 gr. 5
8	»	2.050	»	1.010	»	2 »
9	»	2.500	»	1.010	»	1 75
10	»	2.200	»	1.010	»	1 25
11	»	1.900	»	1.011	»	0 75

Le malade se sent de mieux en mieux; l'œdème a disparu, ainsi que la polyurie; les douleurs de tête ont cessé et, le 30 avril, se sentant bien portant, il quitte l'hôpital.

L'amélioration obtenue chez ce sujet est bien due aux injections de sang veineux rénal défibriné; car ni le régime lacté, auquel il resta toujours soumis, ni le tannate de quinine, qui lui fut administré deux jours après son entrée, ne purent arrêter aucun accès.

Les accidents se prolongèrent, lorsqu'on différa une nouvelle injection; ils cédèrent, au contraire, chaque fois, pendant la journée qui la suivit, avec une régularité constante.

CHAPITRE V

Discussion des résultats obtenus par les injections de sérum de la veine rénale

De longs commentaires nous paraissent inutiles après la lecture des observations précédentes. Elles nous semblent prouver, ainsi que les expériences sur les animaux néphrectomisés, que l'urémie est produite par *autre chose* que la rétention dans le sang de principes toxiques par arrêt de l'excrétion rénale et que la sécrétion interne du rein, administrée en injections de sérum de la veine rénale, a un rôle antitoxique favorable contre ces accidents.

Mais faut-il nous laisser entraîner, à la suite du Dr Turbure, à admettre la séduisante théorie de physiologie pathologique qu'il propose pour l'urémie? Après avoir rappelé les récents travaux de Retzius, Azoulay, Bercley, Pensa (1), sur les termi-

(1) Pensa a pu suivre, par la méthode de Golgi, les terminaisons nerveuses renflées au niveau des glomérules, au voisinage de leurs vaisseaux.

naisons nerveuses dans la substance rénale, il admet que les toxines, cessant d'être neutralisées par la sécrétion interne absente, viennent inhiber ces nerfs agissant sur les cellules rénales. L'injection de sang veineux rénal, apportant les antitoxines, libérerait de cette influence néfaste le rein, qui reprendrait ses fonctions normales, lorsqu'il aurait encore une substance saine et capable de ce rôle.

Certes, cette théorie explique très logiquement les faits de l'observation V : la toxicité urinaire, très élevée avant l'injection, devenant très faible après l'introduction des antitoxines dans l'organisme ; les phénomènes d'empoisonnement urémique guéris le jour même ; les fonctions rénales se régularisant.

Nous avons observé nous-même un fait analogue (Obs: II) : un cas d'urémie grave, avec céphalée et vomissements violents, cédant le soir même de l'injection, en même temps qu'une diurèse abondante s'établissait, comme la décharge de l'organisme intoxiqué.

Mais, dans tous ces cas, le sang doit être plus toxique qu'à l'état normal. M. Turbure l'a constaté chez des urémiques (avec dyspnée, myosis, cyanose des lèvres, œdème des extrémités), auxquels une saignée était indiquée ; leur sang était hypertoxique ; 5 cc. suffisaient pour tuer un lapin de 1.350 gr. ; l'urotoxie tombant alors à 3 cc. 7 (nécessaires pour un kilog. d'animal, au lieu de 17 cc.).

Dumarest déclare aussi trouver l'hypertoxicité du sang dans tous les cas de néphrite chronique où l'or-

ganisme réagit, en fabriquant des toxalbumoses de défense, également toxiques pour les animaux.

Par contre, nos observations de sang d'urémiques, dont plusieurs même succombèrent, nous ont, à diverses reprises. (Voir Obs. I) donné des résultats inverses, comme celui-ci (forte hypotoxicité).

1^{er} juillet 1898. — Une malade, morte dans le coma urémique le lendemain, subit une saignée de 300 gr. Le sérum, séparé du caillot, 24 heures plus tard, fut injecté à un lapin de 1.700 gr. ; 30 cc., qui, proportionnellement à son poids, auraient dû le tuer, ne produisirent chez lui qu'une assez forte dyspnée, un peu de torpeur, pas de myosis.

Ne nous hâtons donc pas de conclure, pour une question aussi complexe : nous ne voulons admettre cette idée que comme un document pour l'avenir.

Pour expliquer le mécanisme pathogénique de l'urémie, il nous faut recueillir encore de nombreux faits ; nous n'apportons aujourd'hui que les premiers éléments de cette question, fondés sur l'expérience et l'observation.

Ceux-ci méritent, néanmoins, l'attention par la constance des résultats obtenus. Nous avons varié les conditions, interrompant le traitement, pour le reprendre ensuite ; les modifications des symptômes ont suivi parallèlement notre action.

Éliminons pourtant le cas de l'observation IV : tout remède s'était trouvé impuissant à enrayer une intoxication aussi avancée, traduite par une série de dix crises convulsives en une nuit et un coma de

plusieurs jours. Les lésions constatées par l'examen microscopique des reins ont montré, en effet, que le mal était incurable. Peut-être avons-nous réussi à prolonger un peu la vie du malade? Il est sorti un moment de sa torpeur, mais cette amélioration ne s'est pas maintenue.

Pour tous les autres malades, nous avons obtenu, pendant la période des injections, et souvent d'une façon durable, des effets heureux. Ceux-ci apparaissaient le soir même, de 12 à 36 heures après l'injection de sérum; les troubles s'amendaient ou cessaient complètement et les modifications des urines, recueillies le surlendemain matin, indiquaient une réelle amélioration. Le début de l'action s'annonçait par une réaction locale assez vive, sans suppuration, suivie d'une élévation de la température; mais celle-ci ne tardait pas à revenir à la normale.

Dans un cas (Obs. II), il n'y eut pas d'ascension de la courbe.

Plusieurs de nos malades souffraient de violentes *céphalalgies*: ils ont été soulagés quelques heures après l'injection. Les *troubles nerveux*: abattement, faiblesse, mélancolie, délire même, hémiparésie, ont cessé rapidement: ils ont fait place à une gaité parfois exubérante (Obs. I et II); les forces sont vite revenues, avec la facilité de la marche ou de la parole (Obs. III). Les convulsions (Obs. V) n'ont plus reparu.

Des *vomissements* fréquents et pénibles épuisaient un de nos urémiques: une seule injection de 20 cc.

de sérum de la veine rénale les a totalement dissipés (Obs. II).

L'oppression, la dyspnée, résultats de congestion ou d'œdème pulmonaires, ont été bientôt calmées. En un mot, avec la disparition de *l'anasarque*, de la bouffissure de la face, nous avons pu assister à la guérison d'accès urémiques graves, dont le pronostic avait été réservé.

Enfin les *urines* ont subi des modifications très favorables à la suite des injections; rares auparavant dans quelques cas, une *diurèse* faible (Obs. I) ou abondante (Obs. II) a rétabli leur cours régulier; la *polyurie* que présentait le malade de l'observation V, s'est peu à peu amendée jusqu'à son départ. Avec la disparition des cylindres granulo-graisseux dans le dépôt des urines (Obs. II), la perméabilité du rein est devenue normale.

L'albumine a toujours, dans nos observations personnelles, diminué dans les urines recueillies le surlendemain de l'injection; l'un des malades a quitté l'hôpital (Obs. V) avec 0 gr. 75 au lieu de 2 gr. 50 par litre; deux autres (Obs. II et III) ont pu voir une seule injection réduire, puis supprimer totalement leur albuminurie. Une dernière enfin (Obs. I.) a rendu plus évidente encore l'action du sérum de veine rénale: une interruption du traitement élevait progressivement la proportion d'albumine, qui s'abaissait de nouveau après l'injection suivante.

La *toxicité des urines* était exagérée dans la plupart de nos expériences préalables: elle est tombée rapidement après les injections. Dans un cas, où

elle était diminuée (Obs. I), elle s'est relevée chaque fois, pour s'affaiblir encore lorsqu'on tardait à renouveler le traitement.

Les *phénomènes observés* pendant cette recherche ont suivi les mêmes variations ; le myosis en particulier, faible et tardif (Obs. I) est devenu plus précoce ; dans les cas d'hypertoxicité, au contraire, son apparition hâtive a été retardée par les injections de sérum. De même la dyspnée, les convulsions se sont modifiées parallèlement à la toxicité urinaire ; les lapins en expérience urinaient enfin, lorsque le liquide devenait moins actif.

De tous ces faits, nous concluons que les injections de sérum de la veine rénale, aseptiquement recueilli, peuvent être employées avec succès contre les accidents urémiques des néphrites et contribuer à l'amélioration de ces maladies, comme nous l'avons constaté plusieurs fois. Elles fournissent à l'organisme la sécrétion interne qui lui fait défaut et permettent au rein de reprendre sa fonction normale d'excrétion et son rôle antitoxique.

CONCLUSIONS

I. — Le rein possède une sécrétion interne qu'il déverse dans l'organisme par le sang de la veine rénale.

II. — Les expériences entreprises sur les animaux (néphrectomies doubles) prouvent son rôle antitoxique ; ceux qui reçoivent des injections de sérum de cette veine ont une survie beaucoup plus grande que les animaux témoins ; les accidents urémiques qu'ils présentent après l'opération se calment à la suite de chaque injection.

III. — D'après les premiers résultats que nous rapportons, on peut espérer que cette méthode thérapeutique sera utilisable au profit des malades atteints de néphrites compliquées d'urémie. Le sérum du sang de la veine rénale de chèvre, à la dose de 20 cc. en injections sous-cutanées, nous a paru répondre avantageusement à ces indications ; nous ne considérons pourtant pas le choix de cet animal comme exclusif.

IV. — Ces injections ne sont pas dangereuses ; car la toxicité de ce sérum, recueilli et conservé aseptiquement, est inférieure à celle du sang humain normal ; il la perd d'ailleurs peu à peu, tandis que persistent ses propriétés antitoxiques.

V. — Dans les cas que nous avons observés, les effets du sérum de veine rénale se sont montrés quelques heures après l'injection ; la céphalalgie et les vomissements ont cessé ; les troubles nerveux se sont amendés ; l'anasarque, la congestion et l'œdème pulmonaires ont disparu les jours suivants.

VI. — Nos analyses chimiques et biologiques ont indiqué un retour rapide des urines vers leur composition normale. L'albumine a décru après chaque injection ; elle a même parfois disparu complètement d'une façon durable.

VII. — La toxicité urinaire, exagérée ou diminuée auparavant, s'est affaiblie ou relevée pour atteindre un chiffre normal ; les phénomènes observés pendant l'expérience ont suivi les mêmes variations favorables.

VIII. — En résumé, les injections sous-cutanées de sérum de la veine rénale semblent combattre efficacement les accidents urémiques, en remplaçant la sécrétion interne du rein, lorsqu'elle fait défaut.

Vu :

Le Doyen,
LORTET.

Le Président de la Thèse,
SOULIER.

PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur,
G. COMPAYRÉ.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE PREMIER. — Preuves de la sécrétion interne du rein et de son rôle antitoxique par l'expérimentation...	14
CHAPITRE II. — Récolte et conservation du sérum de la veine rénale. Dosage de sa toxicité.....	23
CHAPITRE III. — Méthode d'examen pour l'observation des malades soumis au traitement. Analyses chimiques et biologiques. Toxicité urinaire.....	29
CHAPITRE IV. — Observations.....	37
CHAPITRE V. — Discussion des résultats obtenus par le traitement.....	68
CONCLUSIONS.....	74
